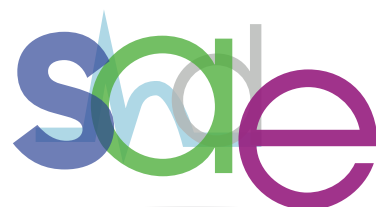


Guía ²⁰²⁶ DE PRÁCTICA CLÍNICA **diagnóstico y tratamiento** de la epilepsia



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



< **Guía** 2026 DE PRÁCTICA CLÍNICA > **diagnóstico y tratamiento** de la epilepsia



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

ÍNDICE

PREGUNTAS

© 2026, derechos de los autores, revisores
y Sociedad Andaluza de Epilepsia

Diseño y maquetación:



Ayda. de Manoteras 38 - Of. D221
28050 Madrid (España)
info@entorno-digital.com
www.entorno-digital.com
Tel.: +34 609070134

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse, en forma alguna por cualquier medio mecánico o electrónico, incluidos la fotocopia grabación o un sistema de información y recuperación, sin la autorización por escrito del titular del copyright.

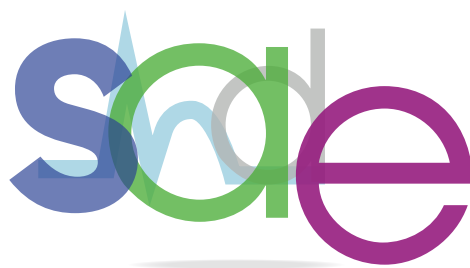
Aunque el asesoramiento y la información incluidos en esta obra se consideran ciertos y exactos en el momento de su publicación, ni los autores ni el editor se hacen responsables de los posibles errores u omisiones que hayan podido cometerse.

ISBN: 978-84-09-85130-0

EDITORES

Pablo Quiroga Subirana

Pablo Cabezudo García



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

JUNTA DIRECTIVA SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

Presidente

PABLO QUIROGA SUBIRANA

Secretaría

PABLO CABEZUDO GARCÍA

Tesorero

BENITO GALEANO BILBAO

Vocales

PAULA MARTÍNEZ AGREDANO

ROCÍO CALVO MEDINA

IRATXE MAESTRO SAIZ

JUAN JESÚS RODRÍGUEZ URANGA

CARMEN ARENAS CABRERA

JESÚS RUIZ GIMÉNEZ

AUTORES Y REVISORES

Ángel Aledo Serrano	Neurología	Instituto de Neurociencias Synaptia Vithas
Mario A. Alonso Vanegas	Neurocirugía	H. Coyoacán, Ciudad de México. México. Centro de Neurología Avanzada (CNA), Sevilla. España
Juan Álvarez-Linera Prado	Neurorradiología	H. Ruber Internacional de Madrid. España
Javier Aparicio Calvo	Neuropediatría	H. Sant Joan de Déu. Barcelona. España
Elena Arce Portillo	Neuropediatría	H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España
Carmen María Arenas Cabrera	Neurología	H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España
Luisa María Arrabal Fernández	Neuropediatría	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
Bárbara Blanco Martínez	Neuropediatría	H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España
Juan Luis Becerra Cuñat	Neurología	H. Universitari Germans Trias i Pujol. España
Heriberto Busquier Hernández	Neurorradiología	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
Teresa Busquier Cerdán	Neurorradiología	H. Universitario Virgen Macarena Sevilla. España
Manuel Caballero Martínez	Neurofisiología	H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España
Pablo Cabezudo García	Neurología	H. Universitario Regional de Málaga. España
Raquel Calle Calle	Neurología	H. Universitario Clínico San Cecilio de Granada. España
Rocío Calvo Medina	Neuropediatría	H. Universitario Regional de Málaga. España
Francisco Manuel Cañadillas Hidalgo	Neurología	H. Universitario Reina Sofía, Córdoba. España
Víctor Carmona Bravo	Neurología	H. Universitario Virgen Macarena Sevilla. España
María Carrasco García	Neurología	H. Universitario Clínico San Cecilio de Granada. España
Julia Casado Ruiz	Neurocirugía	H. Universitario Regional de Málaga. España
María Isabel Chamorro Muñoz	Neurología	H. Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. España
Nicolás Lundahl Ciano Petersen	Neurología	Inst. de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND. España
Arantxa Cortés Amador	Enfermería	Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España
Teresa Escobar Delgado	Neurología	H. U. Virgen de las Nieves. Granada. España
José Carlos Estévez María	Neurología	H. Universitario Reina Sofía, Córdoba. España
Mercè Falip Centellas	Neurología	H. Universitario Bellvitge. Barcelona. España
Victoria Fernández Sánchez	Neurofisiología	H. Universitario Regional de Málaga. España
Guadalupe Fernández-Baca Vaca	Neurofisiología	H. Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University School of Medicine. EE.UU.
Montserrat Fuentes Guerrero	Neuropediatría	H. de Mérida. Centro de Neurología Avanzada. Sevilla. España
Benito Galeano Bilbao	Neurología	H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España
Francisco Javier Gascón Jiménez	Neuropediatría	H. Universitario Reina Sofía, Córdoba. España
Guillermina García Martín	Neurología	H. Universitario Regional de Málaga. España
Irene García Morales	Neurología	H. Clínico San Carlos de Madrid. España
Natalia García Casares	Neurología	Departamento de Medicina. Facultad de Medicina; Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES), Universidad de Málaga. Málaga. España
Antonio Gil-Nagel Rein	Neurología	H. Ruber Internacional de Madrid. España
Manuel Gómez Río	Medicina Nuclear	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
Maria Begoña Gómez González	Neurología	H. Universitario Puerto Real, Cádiz. España
Roshan Hariramani Ramchandani	Neurología	Centro de Neurología Avanzada. Sevilla. España
José David Herrera García	Neurología	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España

Mar Iglesias Espinosa	Neurología	H. Universitario Torrecárdenas. Almería. España
Andrés Miguel Kanner	Neurología	Unidad de Epilepsia y director del Centro Integral de Epilepsia de la Facultad de Medicina Miller de la Universidad de Miami. EE.UU.
Luis Lobato Pérez	Neurología	H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España
Eduardo López Laso	Neuropediatría	H. Universitario Reina Sofía, Córdoba. España
Yolanda López Moreno	Neurología	H. Universitario Regional de Málaga. España
Irene Sofia Machado Casa	Neuropediatría	H. Universitario Clínico San Cecilio. Granada. España
Iratxe Maestro Saiz	Neurofisiología	Centro de Neurología Avanzada. Sevilla. España
Ainhoa Marinas Alejo	Neurología	H. Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya. España
Carlos Martínez Quesada	Neurología	Neurología — Departamento de Epileptología, Universitätsklinikum Bonn. Bonn. Alemania
Paula Martínez Agredano	Neurología	H. Universitario Reina Sofía, Córdoba. España
Marco Tulio Medina Hernández	Neurología	Universidad Nacional Autónoma de Honduras
Carlota Méndez del Barrio	Neurología	H. Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva. España
Antonio Molina Carballo	Neuropediatría	H. Universitario Clínico San Cecilio de Granada. España
María Muñoz Cabeza	Neuropediatría	H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España
Gonzalo Olivares Granados	Neurocirugía	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
María Palanca Cámara	Enfermería	H. Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España
Nazaret Peláez Viña	Neurología	H. Universitario Reina Sofía. Córdoba. España
Carmen Pérez-Enríquez	Neuropsicología	H. Vithas Málaga. España
María José Postigo Pozo	Neurofisiología	H. Universitario Regional de Málaga. España
Juan José Poza Aldea	Neurología	H. Universitario de Donostia. España
Miguel Quesada López	Neurología	H. Universitario Torrecárdenas. Almería. España
Pablo Quiroga Subirana	Neurología	H. Universitario Torrecárdenas. Almería. España
Teresa Ramírez García	Neuropsicología	Clínica Neurodem. Almería. IBIMA-H. Universitario Regional de Málaga. España
José Miguel Ramos-Fernández	Neuropediatría	H. Universitario Regional de Málaga. España
Luis Redondo Vergé	Neurología	H. Universitario Virgen Macarena Sevilla. España
Juan Carlos Reséndiz Aparicio	Neuropediatría	H. Psiquiátrico Infantil. México
Rodrigo Rocamora Zúñiga	Neurología	Unidad de Epilepsia Avanzada del HM Nou Delfos Unidad de Epilepsia del H. del Mar, Barcelona. España
Juan Jesús Rodríguez Uranga	Neurología	Centro de Neurología Avanzada. Sevilla. España
Xiana Rodríguez Osorio	Neurología	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. España
Susana Roldán Aparicio	Neuropediatría	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
Jorge Romero Godoy	Neurología	H. Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España
Ciara Rueda de la Torre	Neuropsicología	Centro de Neurología Avanzada. Sevilla. España
Jesús Ruiz Giménez	Neurología	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
Francisco Manuel Sánchez Caballero	Neurología	H. Universitario Virgen Macarena Sevilla. España.
Violeta Sánchez Sánchez	Neurología	H. Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España
Pedro J. Serrano Castro	Neurología	H. Universitario Regional de Málaga. España
Manuel Toledo Argany	Neurología	H. Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España
Rocío Vallejo Expósito	Enfermería	Centro de Neurología Avanzada. Sevilla. España
Vicente Villanueva Haba	Neurología	H. Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España

CAPÍTULOS - AUTORES Y REVISORES

	CAPÍTULOS	AUTORES	REVISORES
1	Definiciones y conceptos Generales en epilepsia	Teresa Escobar Delgado Carlota Méndez del Barrio	Juan José Poza Aldea Pablo Quiroga Subirana
2	Clasificación de las Crisis Epilépticas, Epilepsias y Síndromes Epilépticos	María Muñoz Cabeza Marco Tulio Medina Hernández	Juan José Poza Aldea Pablo Quiroga Subirana
3	Etiologías de la epilepsia	Antonio Molina Carballo Francisco Manuel Sánchez Caballero	Juan Carlos Reséndiz Aparicio Pablo Quiroga Subirana
4	Epidemiología sobre las crisis epilépticas y la epilepsia	Nazaret Peláez Viña Víctor Carmona	Juan Luis Becerra Cuñat Pablo Quiroga Subirana
5	La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas según la edad	Luisa María Arrabal Fernández Luis Lobato Pérez	Juan Luis Becerra Cuñat Pablo Quiroga Subirana
6	Electroencefalografía de superficie.	Manuel Caballero Martínez María José Postigo Pozo	Iratxe Maestro Saiz
7	Monitorización mediante registro Vídeo-Electroencefalograma (VEEG) no invasivo en una Unidad de Epilepsia	Guadalupe Fernández-Baca Vaca Victoria Fernández Sánchez	Iratxe Maestro Saiz
8	Técnicas de Imagen Cerebral Estructural en Epilepsia	Heriberto Busquier Hernández Carlos Martínez Quesada	Juan Álvarez-Linera Prado Pablo Quiroga Subirana
9	Técnicas de imagen cerebral funcional en epilepsia	Manuel Gómez Río Natalia García Casares	Juan Álvarez Linera Rocío Calvo Medina
10	Estudios Genéticos en Epilepsia	Luis Lobato Pérez Montserrat Fuentes Guerrero	Antonio Gil-Nagel Rein Paula Martínez Agredano
11	Otras Pruebas Diagnósticas en epilepsia. Dispositivos, Aplicaciones Informáticas e Inteligencia Artificial	Teresa Busquier Cerdán José Carlos Estévez María	Antonio Gil-Nagel Rein Paula Martínez Agredano
12	Biomarcadores moleculares en epilepsia	Yolanda López Moreno Nicolás Lundahl Ciano Petersen	Pedro Serrano Castro Pablo Cabezudo García
13	Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica en cirugía de la epilepsia	Teresa Escobar Delgado José David Herrera García	Vicente Villanueva Haba Jesús Ruiz Giménez
14	Tratamiento Agudo de las Crisis Epilépticas: Código Crisis	Miguel Quesada López Susana Roldán Aparicio	Pablo Cabezudo García
15	Tratamiento farmacológico del Estado Epiléptico Convulsivo	Irene García Morales María Carrasco García	Carmen María Arenas Cabrera
16	Diagnóstico y tratamiento farmacológico del Estado Epiléptico No Convulsivo	José David Herrera García Miguel Quesada López	Benito Galeano Bilbao
17	Tratamientos inmunomoduladores y no farmacológicos en NORSE y Estados Epilépticos superrefractarios	Yolanda López Moreno Raquel Calle Calle	Benito Galeano Bilbao
18	Evaluación y tratamiento de las crisis febriles	Bárbara Blanco Martínez Francisco Javier Gascón Jiménez	Rocío Calvo Medina
19	Medicamentos Anticrisis: Mecanismos de Acción, Farmacocinética y Politerapia. Titulación. Niveles séricos. Genéricos y equivalentes terapéuticos	Francisco Manuel Cañadillas Hidalgo José Carlos Estévez María	Juan Carlos Reséndiz Aparicio Benito Galeano Bilbao
20	Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos	Jorge Romero Godoy Elena Arce Portillo	Javier Aparicio Calvo Pedro Serrano Castro Pablo Cabezudo García

21	Tratamiento farmacológico de las crisis y epilepsias focales	Francisco Manuel Sánchez Caballero Irene Sofia Machado Casa	Javier Aparicio Calvo Pedro Serrano Castro Pablo Cabezudo García
22	Tratamiento farmacológico de las epilepsias generalizadas	José Miguel Ramos-Fernández Montserrat Fuentes Guerrero	Iratxe Maestro Saiz Pablo Quiroga Subirana
23	Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de tratamiento tras cirugía de la epilepsia	María Begoña Gómez González Violeta Sánchez Sánchez	Jesús Ruiz Giménez
24	Tratamiento de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo	María Muñoz Cabeza Antonio Molina Carballo	Rocío Calvo Medina Ángel Aledo Serrano
25	Mujer y epilepsia. Tratamiento farmacológico en embarazo, lactancia y menopausia	María Carrasco García Raquel Calle Calle	Carmen María Arenas Cabrera
26	Tratamiento con medicamentos anticrisis en pacientes con otras enfermedades	Luis Redondo Vergé Francisco M. Cañadillas Hidalgo	Jesús Ruiz Giménez
27	Tratamiento de las Comorbilidades Psiquiátricas en Epilepsia	Víctor Carmona Bravo Roshan Hariramani Ramchandani	Andrés Miguel Kanner Rodrigo Rocamora Zúñiga Jesús Ruiz Giménez
28	Profilaxis de las crisis epilépticas en situaciones específicas: Traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y perioperatorio neuroquirúrgico	Julia Casado Ruiz. María Begoña Gómez González	Pablo Cabezudo García
29	Tratamiento inmunomodulador en epilepsia asociada a encefalitis autoinmune	Mercè Falip Centellas Carlos Martínez Quesada	Pedro J. Serrano Castro Pablo Cabezudo García
30	Otros tratamientos etiológicos no inmunomediados	Eduardo López Laso Susana Roldán Aparicio	Manuel Toledo Argany Pablo Quiroga Subirana
31	Epilepsia farmacorresistente. Unidades y centros de referencia: flujo de pacientes	Xiana Rodríguez Osorio Ainhoa Marinas Alejo	Juan Jesús Rodríguez Uranga
32	Cirugía de la Epilepsia: Procedimientos e indicaciones	Mario A. Alonso Vanegas Gonzalo Olivares Granados	Juan Jesús Rodríguez Uranga
33	Técnicas de neuroestimulación en epilepsia	Victoria E. Fernández Sánchez Guadalupe Fernández-Baca	Paula Martínez Agredano
34	Dieta cetogénica, indicaciones y contraindicaciones en epilepsia	Xiana Rodríguez Osorio Eduardo López Laso	Paula Martínez Agredano
35	Pronóstico de la epilepsia. Seguimiento a largo plazo. Mortalidad. SUDEP	María Isabel Chamorro Muñoz Guillermina García Martín	Pablo Quiroga Subirana
36	Transición de pediatría a edad adulta	Luisa Arrabal Fernández Elena Arce Portillo	Rocío Calvo Medina
37	Neuropsicología en epilepsia	Ciara Rueda de la Torre Teresa Ramírez García	Carmen Pérez Enríquez Rocío Calvo Medina
38	Abordaje multidisciplinar, papel de la enfermería, educación y apoyo a pacientes y familias	María Palanca Cámara Arantxa Cortés Amador	Rocío Vallejo Expósito Rocío Calvo Medina
39	Conducción y aspectos laborales	Mar Iglesias Espinosa Violeta Sánchez Sánchez	Pablo Quiroga Subirana

Prólogo del Presidente de la Comisión Latinoamericana de la ILAE

La epilepsia acompaña a la medicina desde sus orígenes y, aun así, continúa obligando al clínico a pensar con cautela. No es una enfermedad que pueda resolverse mediante fórmulas simples, algoritmos rígidos o recetas universales. Quien trabaja con personas con epilepsia descubre pronto que este campo exige tanto conocimiento científico como un ejercicio constante del juicio clínico. A lo largo de la historia, las crisis epilépticas han sido interpretadas de muchas maneras. Durante siglos se asociaron a lo sobrenatural o a fenómenos inexplicables; hoy sabemos que representan la manifestación de alteraciones transitorias en complejas redes neuronales. Sin embargo, comprender mejor sus bases biológicas no ha simplificado necesariamente el ejercicio clínico. La epilepsia sigue siendo un territorio donde la observación cuidadosa, la semiología y el razonamiento médico conservan un papel central.

Desde mi experiencia clínica, pocas áreas de la neurología exigen una integración tan fina entre conocimiento científico y capacidad interpretativa. El electroencefalograma puede mostrar una descarga, la resonancia puede sugerir una lesión, la genética puede señalar una variante; pero el verdadero diagnóstico sigue construyéndose en el espacio donde la información se encuentra con el pensamiento clínico. En ese contexto, los esfuerzos por organizar el conocimiento adquieren un valor especial. Estas guías andaluzas de epilepsia representan un trabajo riguroso por estructurar la epileptología contemporánea. A lo largo de sus capítulos se abordan de manera sistemática los fundamentos conceptuales de la enfermedad, definiciones, clasificación de crisis y síndromes epilépticos, etiologías y epidemiología y posteriormente se desarrollan los métodos diagnósticos y las estrategias terapéuticas que hoy forman parte de la práctica clínica.

Para quienes ejercemos la neurología dentro del amplio espacio científico y cultural de Hispanoamérica, documentos como este tienen un significado particular. Compartimos una tradición médica, una lengua común y una circulación constante de conocimiento clínico entre ambas orillas del Atlántico. Las guías elaboradas en contextos académicos sólidos no solo enriquecen la literatura científica, sino que fortalecen ese diálogo permanente dentro de la comunidad médica hispanohablante.

En epilepsia, el diagnóstico sigue siendo probablemente el acto clínico más exigente. Identificar correctamente el tipo de crisis, reconocer el síndrome epiléptico y esclarecer su etiología constituyen el verdadero punto de partida del tratamiento. Una historia clínica detallada, una adecuada interpretación semiológica y el uso crítico de herramientas como la electroencefalografía, la monitorización vídeo-EEG, las técnicas de neuroimagen estructural y funcional o los estudios genéticos permiten construir ese diagnóstico con la precisión que la disciplina requiere.

Vivimos además en una etapa marcada por un notable desarrollo tecnológico. La neuroimagen avanzada, los biomarcadores moleculares y las herramientas digitales están ampliando nuestra capacidad para estudiar el cerebro y comprender mejor los mecanismos de la enfermedad. En este escenario comienzan a adquirir especial relevancia dos campos que probablemente marcarán el futuro de la epileptología: la medicina de precisión y la inteligencia artificial.

La integración de información genética, molecular, electrofisiológica y clínica permite perfilar con mayor exactitud los mecanismos individuales de cada epilepsia y orientar tratamientos cada vez más específicos. De manera paralela, los sistemas de inteligencia artificial están demostrando utilidad en el

análisis de grandes volúmenes de datos como registros electroencefalográficos prolongados, estudios de neuroimagen complejos o bases clínicas extensas facilitando la identificación de patrones que pueden mejorar el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la selección terapéutica. Sin embargo, incluso en este escenario de innovación tecnológica, conviene recordar algo esencial: la tecnología amplía nuestra capacidad de observación y análisis, pero no sustituye el pensamiento clínico que integra la información y la transforma en decisiones médicas prudentes.

Las secciones dedicadas al tratamiento reflejan también la profunda evolución que ha experimentado la epileptología en las últimas décadas. Hoy disponemos de un número creciente de fármacos anticrisis con mecanismos de acción diversos, terapias inmunomoduladoras para epilepsias de base autoinmune y alternativas no farmacológicas como la cirugía de la epilepsia, las distintas modalidades de neuroestimulación o intervenciones metabólicas como la dieta cetogénica.

Aun así, cualquier clínico con experiencia sabe que tratar la epilepsia rara vez se reduce a elegir un medicamento. Cada paciente representa una combinación particular de factores biológicos, genéticos y contextuales. Dos epilepsias que parecen similares pueden evolucionar de maneras muy distintas. La medicina basada en la evidencia es indispensable, pero es el criterio clínico el que permite aplicarla con prudencia y sentido.

Otro mérito importante de estas guías es su mirada amplia sobre la enfermedad. La epilepsia no se limita a las crisis. Sus efectos alcanzan el desarrollo cognitivo, la salud mental, la autonomía personal y la calidad de vida de quienes la padecen. De ahí la importancia de un enfoque multidisciplinar que integre neurólogos, neuropsicólogos, psiquiatras, personal de enfermería especializado y otros profesionales de la salud. La medicina progresa, en esencia, cuando el conocimiento logra organizarse de manera útil para el médico y para el paciente. Ese es el propósito de las guías clínicas: ofrecer un marco razonado que permita orientarse en un campo complejo sin sustituir la reflexión individual.

Si estas páginas contribuyen a promover una práctica clínica más rigurosa, más reflexiva y más consciente de la complejidad de la epilepsia, habrán cumplido plenamente su objetivo. Porque, en última instancia, la epileptología como toda buena medicina sigue siendo, ante todo, un ejercicio de inteligencia clínica.

Dr. Juan Carlos Pérez Poveda.

Neurólogo Infantil – Epileptólogo.

**Presidente de la Comisión Latinoamericana
de la Liga Internacional contra la Epilepsia ILAE
(ILAE-América Latina)**

Prólogo del Director Centro Internacional de Cirugía de Epilepsia HMG Coyoacán y Ex Presidente de la Comisión Latinoamericana de la Liga Internacional contra la Epilepsia ILAE (ILAE-América Latina)

A un cuarto del siglo 21 tenemos, por un lado, una gran cantidad de información, publicándose cerca de 5000 artículos en revistas científicas por año en torno a epilepsia. Por otro lado, ha surgido un cúmulo importante de guías de práctica clínica (GPC) como herramientas de toma de decisiones desarrolladas por expertos clínicos con metodología estandarizada y rigurosa que orientan en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la epilepsia. A la par han surgido numerosas publicaciones que evalúan el impacto de las propias guías, y proponen estrategias para mejorar su diseño, su implementación, su adaptabilidad a diversos contextos a manera de lograr que realmente proporcionen una atención más segura, eficaz y equitativa. Ciertamente, sabemos que la mera publicación de guías, -palabras- al fin y al cabo, poco impacto ha tenido en la atención de epilepsia, y estamos tentados a preguntarnos si el esfuerzo vale la pena. La nueva edición de la *Guía de Práctica Clínica de Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde) 2026* ofrece una posible respuesta. Se presenta como esfuerzo colectivo que trasciende la mera actualización de contenidos. Pretende resumir, incorporar y adaptar estas evidencias de información, conceptos y variabilidades en una herramienta rigurosa, útil y actualizada que acompañe la toma de decisiones clínicas y contribuya a mejorar la calidad de vida de las personas con epilepsia y sus familias.

La epileptología vive un momento de profunda transformación. Hemos asistido a una expansión del conocimiento en genética, neuroimagen, neurofisiología y neuroinmunología, al desarrollo de nuevos fármacos y dispositivos, y a la incorporación progresiva de tecnologías digitales e inteligencia artificial en el proceso diagnóstico, asistencial y de seguimiento. Esta evolución nos sitúa ante una medicina cada vez más precisa y basada en datos, pero también más compleja. El reto ya no es solo conocer las opciones disponibles, sino integrarlas de forma crítica, personalizada, con consideración de recursos y segura en la práctica real.

La personalización terapéutica se ha convertido en un eje central. Tratar una epilepsia hoy implica reconocer su heterogeneidad etiológica, sindrómica y evolutiva; considerar la edad, el sexo, la comorbilidad médica y psiquiátrica, las circunstancias sociales y las expectativas del paciente; y equilibrar eficacia, tolerabilidad y seguridad a largo plazo. La seguridad del paciente, la prevención de eventos adversos, la identificación precoz de farmacoresistencia y la indicación oportuna de terapias no farmacológicas forman parte de una estrategia integral que debe ser estructurada y protocolizada. En esta estrategia debemos conocer y reconocer nuestros propios sesgos cognitivos y perceptivos, la autonomía de nuestros pacientes y mantener siempre una comunicación verbal y escrita transparente de nuestros procesos de decisiones.

La nueva edición mantiene la arquitectura por secciones de la Guía SAde 2020, ampliando el enfoque para reflejar la realidad clínica actual, desde la primera sospecha diagnóstica hasta los escenarios de mayor complejidad terapéutica. Incorpora capítulos específicos sobre biomarcadores moleculares y el papel creciente de dispositivos, aplicaciones e inteligencia artificial, en coherencia con una práctica apoyada en herramientas tecnológicas que complementan la valoración clínica experta.

El manejo agudo se esclarece a través del desarrollo estructurado del código crisis y manejo del estatus epiléptico, convulsivo y no convulsivo, incluyendo situaciones de especial gravedad como el NORSE y las formas superrefractarias. En el tratamiento crónico, la guía adopta una organización alineada con la práctica asistencial, diferenciando epilepsias focales y generalizadas, abordando de forma específica el cese de medicamentos anticrisis, las encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo, la prevención en situaciones clínicas concretas, papel de tratamientos inmunomoduladores.

Se ha propuesto que es más fácil elaborar guías de práctica clínica para el clínico general o primer nivel de atención, simplemente basándose en números y frecuencia de una situación particular en tanto que el número reducido de escenarios en la subespecialidad dificulta la elaboración de algoritmos y decisiones. Sin embargo, en este caso se ha realizado un esfuerzo significativo para sintetizar las evidencias en el abordaje de pacientes con epilepsia farmacoresistente, incluyendo capítulos sobre cirugía resectiva, estimulación de nervio vago, estimulación profunda, dieta cetogénica.

Especial relevancia cobra la mirada hacia la “vida real”. La transición de la edad pediátrica a la atención del adulto, la evaluación y el acompañamiento neuropsicológico, el papel fundamental de la enfermería especializada, el enfoque multidisciplinario y aspectos de alto impacto social como la conducción o el ámbito laboral se abordan con una perspectiva práctica. Porque la epilepsia no se limita a las crisis: atraviesa la biografía, las relaciones, la autonomía y el proyecto vital de quien la padece.

En un sistema sanitario cada vez más fragmentado, con sesgos de inequidad y desigualdad, la coordinación entre niveles asistenciales y entre distintos perfiles profesionales es un desafío ineludible. Esta guía aspira a facilitar un lenguaje común, criterios homogéneos y circuitos claros que favorezcan la continuidad asistencial, reduzcan la variabilidad injustificada y sitúen a la persona con epilepsia en el centro del proceso.

La Guía SAdE 2026 nace con vocación de servicio: como documento riguroso, homogéneo y cercano a la práctica, construido desde la experiencia clínica y el compromiso científico. Que crezca, se desarrolle y madure en una herramienta útil en la consulta, en la urgencia y en el seguimiento a largo plazo dependerá de su integración viva en la práctica diaria, su correcta difusión y comunicación. Confío en que contribuya al propósito común que nos reúne: ofrecer una atención más segura, consensada, personalizada (de precisión) y humana a las personas con epilepsia y quienes las acompañan.

Dr. Mario Arturo Alonso Vanegas

Director Centro Internacional de Cirugía de Epilepsia HMG Coyoacán

**Ex Presidente de la Comisión Latinoamericana de la Liga Internacional
contra la Epilepsia ILAE (ILAE-América Latina)**

Prefacio del presidente y secretario de la sociedad andaluza de epilepsia

La elaboración de una nueva edición de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Andaluza de Epilepsia representa, ante todo, un ejercicio de responsabilidad compartida con los pacientes, sus familias y todos los profesionales que participan en su atención. La epilepsia constituye una realidad clínica compleja, heterogénea y cambiante, que exige una actualización constante del conocimiento y una mirada amplia, rigurosa y profundamente humana. Con ese espíritu nace la **Guía SAde 2026**.

Esta obra es el resultado de un esfuerzo colectivo en el que han confluído especialistas de muy distintos ámbitos, reflejando la auténtica naturaleza multidisciplinar del abordaje de la epilepsia. Neurología, neuropediatría, neurofisiología clínica, neurocirugía, psiquiatría, neuropsicología, radiología, genética, inmunología, enfermería y otros perfiles profesionales implicados han contribuido, desde su experiencia y conocimiento, a construir un documento útil, sólido y alineado con la práctica clínica real. Esa pluralidad no solo enriquece el contenido científico de la guía, sino que también la acerca mejor a las necesidades concretas de las personas con epilepsia a lo largo de todo su proceso asistencial.

La presente edición incorpora, además, una apuesta decidida por temas emergentes y de especial valor estratégico, que ya forman parte del presente y, con seguridad, marcarán el futuro de la epileptología. La inclusión de capítulos dedicados a los **biomarcadores moleculares en epilepsia**, al **tratamiento agudo de las crisis epilépticas mediante la activación de un código crisis**, al **tratamiento inmunomodulador crónico en epilepsias asociadas a autoinmunidad**, y a la **transición desde la neurología pediátrica a la atención del paciente adulto**, responde a la necesidad de ofrecer respuestas actualizadas a escenarios clínicos cada vez más complejos.

Del mismo modo, hemos querido otorgar un espacio relevante a áreas que durante años no siempre han recibido la atención que merecen dentro de los documentos de práctica clínica, pese a su indudable impacto en la calidad asistencial. Nos referimos a la **neuropsicología en epilepsia**, al **abordaje multidisciplinar con especial reconocimiento al papel de la enfermería, la educación sanitaria y el apoyo a pacientes y familias**, así como al desarrollo de **dispositivos, aplicaciones informáticas e inteligencia artificial** aplicados al diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Todo ello refleja una visión más moderna, transversal y centrada en la persona.

La guía también recoge los avances terapéuticos que están cambiando el pronóstico de muchos pacientes, especialmente de aquellos con epilepsias farmacorresistentes y con encefalopatías epilépticas y del desarrollo. La irrupción de nuevos tratamientos farmacológicos, junto con estrategias más precisas de selección terapéutica, abre oportunidades reales para mejorar el control de las crisis, reducir la carga de enfermedad y favorecer una intervención más precoz y eficaz. En paralelo, el conocimiento creciente de los mecanismos fisiopatológicos y de las bases genéticas e inmunológicas de determinados síndromes epilépticos permite avanzar hacia un modelo de atención cada vez más individualizado.

Uno de los grandes retos de nuestro tiempo no es únicamente tratar mejor, sino tratar antes. Por ello, esta edición concede especial importancia a la aplicación de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas orientadas al **control precoz de la epilepsia**, con la convicción de que una intervención temprana puede modificar la evolución clínica, limitar las consecuencias neurobiológicas y psicosociales de las crisis, y mejorar las expectativas de desarrollo y autonomía de los pacientes.

La **Guía SAdE 2026** ha sido concebida con vocación práctica, espíritu integrador y compromiso con la excelencia. Aspira a ser una herramienta de consulta útil para los profesionales sanitarios, pero también un punto de encuentro entre disciplinas, una expresión del trabajo colaborativo y una muestra de la madurez científica y organizativa de nuestra sociedad. Cada capítulo ha sido desarrollado con el objetivo de facilitar la toma de decisiones clínicas, promover la homogeneidad asistencial y favorecer una atención más segura, más precisa y más humana.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los autores y revisores por su generosidad, su rigor y su dedicación. Su esfuerzo ha hecho posible una guía ambiciosa, actual y plenamente conectada con los desafíos de la práctica diaria. Nuestro reconocimiento se extiende igualmente a todos los profesionales que, desde distintos niveles asistenciales, contribuyen cada día al cuidado de las personas con epilepsia.

Confiamos en que esta nueva edición sea de verdadera utilidad, estimule la reflexión compartida y contribuya a seguir mejorando la atención a la epilepsia en Andalucía y a toda la comunidad de habla hispana. Ese es, en definitiva, el propósito que nos une y el sentido último de este trabajo.

Pablo Quiroga Subirana

Presidente de la SAdE

Pablo Cabezudo García

Secretario de la SAdE

Editores de la Guía SAdE 2026

Glosarios

Abreviatura medicamentos anticrisis (MAC).

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
BRV	Brivaracetam
BZD	Benzodiacepina
CBD	Cannabidiol
CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
CNB	Cenobamato
CZP	Clonazepam
DZP	Diazepam
ESL	Acetato de eslicarbasepina
ESM	Etosuximida
FBM	Felbamato
FFA	Fenfluramina
GBP	Gabapentina
LCM	Lacosamida
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
OXC	Oxcarbacepina
PB	Fenobarbital
PER	Perampanel
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PRM	Primidona
RFM	Rufinamida
RTG	Retigabina
STP	Estiripentol
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido valproico
ZNS	Zonisamida

Abreviatura de términos habituales.

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
CE	Crisis epiléptica
CGTC	Crisis generalizada tónico-clónica
CSA	Crisis sintomática aguda
CSR	Crisis sintomática remota
DEI	Descarga epileptiforme intercrítica
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE	Estado epiléptico
EEG	Electroencefalograma o electroencefalografía
EGI	Epilepsia generalizada idiopática
ENV	Estimulación del nervio vago
ERF	Epilepsia resistente a fármacos
GPC	Guía de práctica clínica
ILAE	International League Against Epilepsy (Liga Internacional Contra la Epilepsia)
MAC	Medicamento anticrisis
MEG	Magnetoencefalografía
MVEEG	Monitorización vídeo-EEG
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y Cuidados)
PET	Tomografía por emisión de positrones
RM	Resonancia magnética
RM-e	Resonancia magnética espectroscópica
RM-f	Resonancia magnética funcional
RS	Revisión sistemática
SAdE	Sociedad Andaluza de Epilepsia
SE	Síndrome epiléptico
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón simple
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients (muerte súbita inesperada en epilepsia)
TC	Tomografía computarizada
VEEG	Vídeo-EEG

Índice General

Índice de autores y revisores	8
Índice de capítulos con autores y revisores	10
Prólogo del Presidente de la Comisión Latinoamericana de la ILAE	12
Prólogo Dir. Centro Internacional de Cirugía de Epilepsia HMG Coyoacán y Ex Presidente de la Comisión Latinoamericana de la Liga Internacional contra la Epilepsia ILAE (ILAE-América Latina)	14
Prefacio del Presidente y Secretario de la Sociedad Andaluza de Epilepsia	16
Glosario	18
Índice General	20
Índice de capítulos y preguntas	22
Introducción general	33
SECCIÓN 1: Introducción y generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia	
Capítulo 1	
Definiciones y conceptos generales en epilepsia	45
Capítulo 2	
Clasificación de las crisis epilépticas, epilepsias y síndromes epilépticos	61
Capítulo 3	
Etiologías de la epilepsia	75
Capítulo 4	
Epidemiología sobre las crisis epilépticas y la epilepsia	95
Capítulo 5	
La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas según la edad	115
SECCIÓN 2: Pruebas diagnósticas	
Capítulo 6	
Electroencefalografía de superficie	141
Capítulo 7	
Monitorización mediante registro vídeo-electroencefalograma (VEEG)	
No invasivo en una unidad de epilepsia	155
Capítulo 8	
Técnicas de imagen cerebral estructural en epilepsia	165
Capítulo 9	
Técnicas de imagen cerebral funcional en epilepsia	177
Capítulo 10	
Estudios genéticos en epilepsia	191
Capítulo 11	
Otras pruebas diagnósticas en epilepsia. Dispositivos, Aplicaciones informáticas e inteligencia artificial	213
Capítulo 12	
Biomarcadores moleculares en epilepsia	241
Capítulo 13	
Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica en cirugía de la epilepsia	253
SECCIÓN 3: Tratamiento de las crisis epilépticas en situaciones agudas	
Capítulo 14	
Tratamiento agudo de las crisis epilépticas: Código crisis	275
Capítulo 15	
Tratamiento farmacológico del estado epiléptico convulsivo	289
Capítulo 16	
Diagnóstico y tratamiento farmacológico del estado epiléptico no convulsivo	301
Capítulo 17	
Tratamientos inmunomoduladores y no farmacológicos en NORSE y estados epilépticos superrefractarios	313
Capítulo 18	
Evaluación y tratamiento de las crisis febriles	325

SECCIÓN 4: Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia**Capítulo 19**

Medicamentos anticrisis: mecanismos de acción, farmacocinética y politerapia.
 Titulación. Niveles séricos. Genéricos y equivalentes terapéuticos.....339

Capítulo 20

Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos.....359

Capítulo 21

Tratamiento farmacológico de las crisis y epilepsias focales 367

Capítulo 22

Tratamiento farmacológico de las epilepsias generalizadas 385

Capítulo 23

Cese del tratamiento farmacológico crónico.
 Cese de tratamiento tras cirugía de la epilepsia.....405

Capítulo 24

Tratamiento de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo 417

SECCIÓN 5: Tratamiento farmacológico crónico en poblaciones especiales**Capítulo 25**

Mujer y epilepsia. Tratamiento farmacológico en embarazo, lactancia y menopausia.....433

Capítulo 26

Tratamiento con medicamentos anticrisis en pacientes con otras enfermedades 449

Capítulo 27

Tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas en epilepsia 473

Capítulo 28

Profilaxis de las crisis epilépticas en situaciones específicas:
 Traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y perioperatorio neuroquirúrgico 495

Capítulo 29

Tratamiento inmunomodulador en epilepsia asociada a encefalitis autoinmune..... 513

Capítulo 30

Otros tratamientos etiológicos no inmunomediados 527

SECCIÓN 6: Tratamientos no farmacológicos en epilepsia**Capítulo 31**

Epilepsia farmacorresistente. Unidades y centros de referencia: flujo de pacientes 545

Capítulo 32

Cirugía de la epilepsia: Procedimientos e indicaciones 561

Capítulo 33

Técnicas de neuroestimulación en epilepsia 577

Capítulo 34

Dieta cetogénica, indicaciones y contraindicaciones en epilepsia.....589

SECCIÓN 7: Otros aspectos de la epilepsia, innovaciones y futuro de la epilepsia**Capítulo 35**

Pronóstico de la epilepsia. Seguimiento a largo plazo. Mortalidad. SUDEP.....605

Capítulo 36

Transición de pediatría a edad adulta.....621

Capítulo 37

Neuropsicología en epilepsia 633

Capítulo 38

Abordaje multidisciplinar, papel de la enfermería, educación y apoyo a pacientes y familias 647

Capítulo 39

Conducción y aspectos laborales 657

Índice Capítulos y Preguntas

Capítulo 1: Definiciones y conceptos generales en epilepsia	45
1.1 ¿Qué es una crisis epiléptica?	45
1.2 ¿Qué es una crisis sintomática aguda?	45
1.3 ¿Qué es una crisis no provocada?	46
1.4 ¿Qué entendemos por ictiogénesis y cuáles son los mecanismos implicados?	46
1.5 ¿Qué es la epilepsia?	48
1.6 ¿Cómo se define un síndrome epiléptico?	49
1.7 ¿Qué entendemos por encefalopatía epiléptica y encefalopatía del desarrollo?	53
1.8 ¿Qué entendemos por epileptogénesis y cuáles son los mecanismos implicados?	55
Capítulo 2: Clasificación de las crisis epilépticas, epilepsias y síndromes epilépticos.....	61
2.1 ¿Por qué es útil una clasificación de crisis epilépticas y de la epilepsia?	61
2.2 ¿Cómo ha evolucionado esta clasificación a lo largo de la historia?	61
2.3 ¿Cuál es el esquema de clasificación que propone la ILAE en la actualidad?	64
2.4 ¿Cómo se clasifican las crisis epilépticas? Primer nivel de clasificación	64
2.5 ¿Qué es una clasificación semiológica y cuál es su utilidad?	66
2.6 ¿Cómo se clasifica la epilepsia? Segundo nivel de clasificación	68
2.7 ¿Qué son los síndromes epilépticos? Tercer nivel de clasificación	69
2.8 ¿Cuál es la clasificación etiológica? Cuarto nivel de clasificación	69
2.9 ¿Existen críticas a la clasificación propuesta por la ILAE?	69
Capítulo 3: Etiologías de la epilepsia	75
3.1 ¿Cómo se origina la epilepsia?	75
3.2 ¿Qué canalopatías se relacionan con la epilepsia?	76
3.3 ¿Cuáles son las causas de epilepsia reconocidas por la ILAE?	77
3.4 ¿La etiología de la epilepsia es igual en todas las zonas geográficas y poblaciones?	80
3.5 ¿Qué diferencias fundamentales existen entre las causas de la epilepsia en función de la edad?	80
3.6 ¿Existen tratamientos dependientes de la etiología de epilepsia?	88
3.7 ¿La etiología de la epilepsia predice su pronóstico?	88
Capítulo 4: Epidemiología sobre las crisis epilépticas y la epilepsia	95
4.1 ¿Cuáles son las características epidemiológicas de la epilepsia?	95
4.2 ¿Cuál es la prevalencia e incidencia de crisis epilépticas provocadas en términos generales y en función del nivel socioeconómico de la población?	95
4.3 ¿Existen diferencias en la incidencia de crisis epilépticas provocadas en función de sexo y edad?	97
4.4 ¿Qué incidencia tienen las crisis epilépticas únicas no provocadas (CEUNP)?	97
4.5 ¿Cuál es la prevalencia e incidencia de epilepsia en la población mundial?	98
4.6 ¿Existen diferencias epidemiológicas de la incidencia de epilepsia en función de la edad, sexo, nivel socio-económico y etnia?	99
4.7 ¿Ha habido cambios en la incidencia de la epilepsia con el tiempo?	100
4.8 ¿Cuál es la prevalencia de epilepsia en países desarrollados?	101
4.9 ¿Existen diferencias epidemiológicas de la prevalencia de epilepsia en función de la edad, sexo, nivel socio-económico y tipo de epilepsia?	102

4.10 ¿Cuál es la mortalidad en personas con diagnóstico de epilepsia?	103
4.11 ¿Existen diferencias en la tasa de mortalidad estandarizada para todas las causas de muerte en epilepsia por edad, sexo, nivel socio-económico, etnia o por el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de epilepsia? ...	104
4.12 ¿Cuáles son los factores que incrementan la tasa de mortalidad estandarizada en individuos con epilepsia?	105
4.13 ¿Qué es y cuál es la incidencia de la muerte súbita en individuos con epilepsia y qué factores podrían incrementar el riesgo de la misma?.....	107

Capítulo 5: La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de las crisis

epilépticas según la edad 115

5.1 ¿Qué valor diagnóstico tiene la historia clínica en pacientes con CE y epilepsia?.....	115
5.2 ¿Qué datos son fundamentales en la HC del paciente con epilepsia?	116
5.3 ¿Qué datos fundamentales en la exploración deben buscarse en el paciente con CE y epilepsia?	119
5.4 ¿Qué procesos paroxísticos pueden simular una CE en la infancia y en la vida adulta?	121
5.5 ¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la infancia?	132
5.6 ¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la edad adulta?	133

Capítulo 6. Electroencefalografía de superficie 141

6.1 ¿El electroencefalograma de rutina es una herramienta útil en el manejo de la epilepsia?.....	141
6.2 ¿Son imprescindibles unos requisitos técnicos mínimos recomendados en la realización de un estudio EEG de rutina para que se considere una prueba útil en el diagnóstico de epilepsia?	142
6.3 ¿Es útil el uso de los diferentes tipos de estimulación durante el registro EEG en los pacientes con epilepsia?.....	143
6.4 ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del EEG de rutina en la detección de actividad epileptiforme interictal en pacientes con epilepsia?	145
6.5 ¿El EEG de rutina con electrodos de superficie es capaz de registrar crisis epilépticas y caracterizarlas eléctricamente?	147
6.6 ¿Cuál es el papel del registro EEG urgente ante la sospecha de un estado epiléptico?.....	148

Capítulo 7. Monitorización mediante registro vídeo-electroencefalograma (VEEG)

no invasivo en una unidad de epilepsia 155

7.1 ¿Es el VEEG (vídeo-electroencefalograma) prolongado eficaz en el diagnóstico diferencial entre eventos paroxísticos de carácter epiléptico y no epiléptico?	155
7.2 ¿Es el VEEG eficaz en la clasificación del tipo de crisis o síndrome epiléptico que padece el paciente?.....	156
7.3 ¿Es de utilidad la monitorización VEEG prolongada en una unidad de epilepsia para la cuantificación de crisis?	157
7.4 ¿Es la monitorización VEEG prolongada eficaz en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria?	158
7.5 ¿La inclusión de monitorización respiratoria en el registro VEEG prolongado aporta valor en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria?	158
7.6 ¿Qué relevancia tiene la vigilancia continua de los pacientes monitorizados en las unidades de epilepsia en la prevención de complicaciones durante la monitorización?	159

Capítulo 8: Técnicas de imagen cerebral estructural en epilepsia 165

8.1 En pacientes con una primera crisis epiléptica o con epilepsia establecida, ¿qué técnica de neuroimagen estructural es la más adecuada para la evaluación diagnóstica inicial?	165
8.2 ¿En RM cerebral, qué protocolo de adquisición y qué intensidad de campo se recomienda para optimizar la detección de lesiones epileptogénicas?	167

8.3 ¿La RM 7T es capaz de detectar lesiones epileptogénicas y cambiar la actitud quirúrgica en pacientes con RM de 1,5-3T negativa o no concluyente?.....	169
8.4 En pacientes con epilepsia focal farmacorresistente candidatos a cirugía y RM negativa o no concluyente, ¿el posprocesamiento de la RM mejora la detección y/o localización de lesiones epileptogénicas sutiles (especialmente DCF y EH) frente a la lectura visual convencional, y aporta información útil para la toma de decisiones prequirúrgicas?.....	170

Capítulo 9: Técnicas de imagen cerebral funcional en epilepsia 177

9.1. ¿Dónde se encuadran los procedimientos de neuroimagen funcional en el estudio de las CE y la epilepsia?	177
9.2 ¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos y en qué se diferencian la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET)?.....	177
9.3 ¿Qué utilidad tiene la PET en el estudio de la epilepsia?.....	180
9.4 ¿Qué utilidad tiene la SPECT-PCR en el estudio de la epilepsia?	182
9.5 ¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos de la RM-f?.....	184
9.6 ¿Qué funciones cerebrales pueden ser evaluadas y qué utilidad tienen los estudios de RM-f en el estudio de epilepsia?	185

Capítulo 10. Estudios genéticos en epilepsia 191

10.1 ¿Son útiles las pruebas genéticas en los pacientes con epilepsia para mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico?	191
10.2 ¿Qué información debemos conocer del paciente antes de solicitar un estudio genético?.....	193
10.3 ¿En qué pacientes está indicado realizar un estudio genético? ¿Quiénes deberían ser estudiados y en qué casos?	193
10.4 ¿Cuál es el estudio genético más adecuado en cada caso? Ventajas, limitaciones e indicaciones de cada técnica	195
10.5 ¿Cuáles son los posibles resultados de un estudio genético y cómo deben interpretarse?	199
10.6 ¿Qué genes conocemos relacionados con epilepsia y cuál es su relación causal?	201
10.7 Implicaciones clínicas del diagnóstico genético	207
10.8 ¿Cómo plantear un consejo genético?.....	207

Capítulo 11. Otras pruebas diagnósticas en epilepsia. Dispositivos, aplicaciones informáticas e inteligencia artificial 213

11.1 ¿Existe indicación de estudios analíticos convencionales de forma sistemática en todos los pacientes con CE y epilepsia en el seguimiento crónico?	213
11.2 ¿Está indicado el estudio del genotipo enzimático en los pacientes con epilepsia?.....	215
11.3 ¿Cuándo se deben realizar estudios neurometabólicos en epilepsia?	215
11.4 ¿Existen otras pruebas diagnósticas de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia?	221
11.5 ¿Existen procedimientos no invasivos que detecten CE sin necesidad de EEG o la observación directa?..	222
11.6 ¿Existen aplicaciones informáticas que ayuden en otros aspectos distintos a la detección de CE a los pacientes con epilepsia o cuidadores?	228
11.7 ¿Puede ayudar la Inteligencia Artificial (IA) en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con epilepsia?	229
11.8 ¿Qué beneficio tiene la IA en el diagnóstico por neuroimagen de los pacientes con epilepsia?	232

Capítulo 12: Biomarcadores moleculares en epilepsia..... 241

12.1 ¿Cuáles deben ser las características de los biomarcadores moleculares en epilepsia para que se consideren adecuados y fiables?	242

12.2 En adultos con epilepsia focal de etiología desconocida ¿La determinación de anticuerpos neurogliales es útil para el diagnóstico de epilepsia de base autoinmune?.....	243
12.3 En pacientes con epilepsia, ¿la medición de biomarcadores moleculares de inflamación distintos de los anticuerpos neurogliales, tiene valor potencial como biomarcador diagnóstico o pronóstico?.....	244
12.4 ¿Qué biomarcadores de daño neuroglial existen en epilepsia?.....	246
12.5 ¿Son los microARN un biomarcador útil en epilepsia?.....	247

Capítulo 13: Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica en cirugía de la epilepsia 253

13.1 ¿Cuándo y por qué hay que plantear si una intervención quirúrgica puede ofrecer un mejor control de crisis que el tratamiento médico en pacientes con epilepsia?.....	253
13.2 ¿Qué profesionales debe integrar como mínimo el equipo multidisciplinar para una correcta realización de la evaluación prequirúrgica (EPqx)?.....	254
13.3 ¿En qué consiste la evaluación prequirúrgica (EPqx) realizada a pacientes con epilepsia refractaria y de qué fases consta?.....	255
13.4 ¿Qué pruebas debe incluir la EPqx no invasiva inicial (fase 1a)?.....	258
13.5 ¿Cuándo es necesario complementar la EPqx inicial con otras pruebas no invasivas (fase 1b de EPqx no invasiva)?.....	260
13.6 ¿Cuándo esta indicado realizar un estudio invasivo (fase II) y en qué consiste?.....	262
13.7 ¿El mapeo eléctrico funcional mediante SEEG es tan eficaz como el realizado con electrodos subdurales para delimitar áreas funcionales y minimizar déficits neurológicos postquirúrgicos?.....	265
13.8 ¿Cuál es la morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a un estudio invasivo (Fase II)?.....	266

Capítulo 14: Tratamiento agudo de las crisis epilépticas: Código crisis 275

14.1 En pacientes que están sufriendo una crisis epiléptica, la aplicación de medidas generales protocolizadas durante la crisis, en comparación con la ausencia o aplicación tardía de dichas medidas, ¿mejora la seguridad del paciente y facilita el control rápido de la crisis?.....	276
14.2 En pacientes que están sufriendo una crisis epiléptica, iniciar un tratamiento farmacológico con benzodiacepinas precozmente, en comparación con un inicio más tardío, ¿es más eficaz y más rápido en la finalización de la crisis?.....	277
14.3 En pacientes que están sufriendo una crisis epiléptica, el tratamiento farmacológico de rescate con benzodiacepinas, en comparación con otros medicamentos anticrisis, ¿es más eficaz y más rápido en la finalización de la crisis?.....	279
14.4 En pacientes con crisis epilépticas en acúmulos, el tratamiento con benzodiacepinas, en comparación con la ausencia de tratamiento inmediato, ¿es más eficaz para detener el acúmulo y evitar la progresión a estado epiléptico?.....	281
14.5 En pacientes con crisis epiléptica urgente, la aplicación de criterios predefinidos de activación del Código Crisis, comparada con la activación tardía o la ausencia de activación, ¿mejora el tiempo de respuesta, la coordinación asistencial y el acceso a recursos especializados?.....	283

Capítulo 15: Tratamiento farmacológico del estado epiléptico convulsivo 289

15.1 ¿Cómo afecta la definición y clasificación actual de estado epiléptico (EE) en su abordaje y pronóstico?.....	289
15.2 ¿Cómo se diagnostica el estado epiléptico convulsivo (EEC) y cuál es el manejo inicial en el área de urgencias?.....	290
15.3 ¿Cómo influyen la instauración precoz de tratamiento y la politerapia temprana en la reducción de complicaciones y mejora de los resultados clínicos en pacientes con EEC?.....	292

15.4 En el EEC establecido, ¿el empleo de un determinado medicamento anticrisis (MAC) es más efectivo respecto a otro en cuanto a control de las crisis, mejora de la supervivencia y disminución de las complicaciones neurológicas?	294
15.5 ¿Existe un anestésico intravenoso superior a otro y debe el tratamiento estar dirigido a alcanzar un patrón específico en el EEG, en términos de control de crisis y mejora del pronóstico neurológico a largo plazo en el EEC refractario?	295
15.6 ¿El empleo temprano de ketamina en EE en fase refractaria es más efectivo que los MAC convencionales en cuanto al control de la actividad epiléptica, pronóstico y neuroprotección?	296

Capítulo 16: Diagnóstico y tratamiento farmacológico del estado epiléptico no convulsivo 301

16.1 ¿Cómo se define y clasifica el estatus epiléptico no convulsivo? (EENC)	301
16.2 En pacientes con estatus epiléptico no convulsivo (EENC) en urgencias, ¿el uso de técnicas diagnósticas específicas mejora la precisión diagnóstica en comparación con un manejo menos específico?	302
16.3 ¿En pacientes con EENC, el tratamiento agresivo tiene el mismo impacto en los resultados clínicos que el tratamiento agresivo para el EEC?	304
16.4 ¿Cuál debe ser el tratamiento inicial ante un EE NO convulsivo en fase precoz?	305
16.5 ¿Qué MAC se han evaluado específicamente en el escenario de un EE NO convulsivo refractario a tratamiento con BZD?	305
16.6 ¿Qué terapias de tercera línea se han evaluado en el caso específico de un EENC refractario y superrefractario?	306
16.7 ¿Qué factores pronósticos cabe considerar en el caso de un EE NO convulsivo?	307

Capítulo 17: Tratamientos inmunomoduladores y no farmacológicos en NORSE y estados epilépticos superrefractarios 313

17.1 ¿Cómo se define el estatus epiléptico superrefractario (EESR) y el estatus epiléptico superrefractario de aparición reciente (NORSE)?	313
17.2 ¿Qué tratamiento inmunomodulador ha demostrado eficacia en casos de estatus epiléptico superrefractario?	314
17.3. ¿Qué tratamiento inmunomodulador tiene mayor evidencia en la resolución del estatus epiléptico en pacientes con NORSE?	314
17.4 ¿Existe un tratamiento inmunomodulador específico para el FIRES?	317
17.5 ¿Qué resultados a largo plazo presenta la dieta cetogénica en pacientes con EESR y NORSE?	317
17.6 ¿Qué técnicas quirúrgicas tienen evidencia en el tratamiento del SRSE y NORSE?	318
17.7. Respecto a las técnicas de neuroestimulación y neuromodulación existentes, ¿qué evidencia existe en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de EESR y NORSE?	319
17.8 ¿Existen otras medidas en cuidados intensivos que mejoren el pronóstico de estos pacientes?	320

Capítulo 18: Evaluación y tratamiento de las crisis febriles 325

18.1 ¿Qué es una convulsión febril (CF), cuál es su incidencia y cuáles son los factores de riesgo para una primera CF?	325
18.2 ¿Qué tipos de crisis febriles existen?	326
18.3 ¿Cuál es el espectro clínico de la Epilepsia Genética con convulsiones febriles plus?	327
18.4 ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de las convulsiones febriles y qué estudios complementarios están indicados?	327
18.5 ¿Cuál es el pronóstico de las convulsiones febriles?	329

18.6 ¿Qué fármacos de primera línea pueden emplearse para el tratamiento de una CF en curso?	330
18.7 ¿Es útil el tratamiento profiláctico para prevenir recurrencias de las convulsiones febriles?	331
18.8 ¿Qué papel tiene el adiestramiento de los padres/cuidadores en el manejo de las CF?	332

Capítulo 19.- Medicamentos anticrisis: Mecanismos de acción, farmacocinética y politerapia. Titulación. Niveles séricos. Genéricos y equivalentes terapéuticos 339

19.1 ¿Qué es un medicamento anticrisis?	339
19.2 ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los distintos MAC?	339
19.3 ¿Cómo se combinan los MAC con el resto de tratamiento médico?	339
19.4 ¿Qué interacciones farmacocinéticas puede presentar los MAC con otros fármacos?	340
19.5 ¿Es necesario la titulación de dosis al iniciar tratamiento con un MAC?	345
19.6 ¿Qué utilidad tienen los niveles plasmáticos de medicamento anticrisis y su rango terapéutico?	348
19.7 ¿Qué importancia tiene determinar los niveles plasmáticos de los MAC en el embarazo?	350
19.8 ¿Cuándo debe extraerse el análisis para determinar niveles plasmáticos?	350
19.9 ¿Qué requisitos debe cumplir un MAC genérico? ¿Pueden utilizarse MAC genéricos en el tratamiento de pacientes con CE?	351
19.10. ¿Existen evidencias de seguridad al sustituir un MAC innovador por un MAC genérico, o dos MAC genéricos entre sí?	352

Capítulo 20.- Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos 359

20.1 ¿En niños y adultos con CE, qué daños pueden derivarse de la recurrencia de las CE?	359
20.2 ¿Cuál es el riesgo de recurrencia en caso de no iniciar un tratamiento anticrisis en niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico?	361
20.3 ¿En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico no tratadas, qué factores aumentan o disminuyen el riesgo de recurrencia?	362
20.4 ¿En niños y adultos con una primera CE no provocada de reciente diagnóstico, son eficaces los MAC para reducir el riesgo de recurrencia?	363

Capítulo 21.- Tratamiento farmacológico de las crisis y epilepsias focales 367

21.1 ¿Qué MAC son eficaces en monoterapia en epilepsia focal?	368
21.2 ¿Existen tratamientos eficaces concretos en epilepsia focal según el síndrome y la etiología?	369
21.3 ¿Qué fármacos son eficaces como terapia concomitante en epilepsias focales?	371
21.4 ¿Existen combinaciones de MAC que hayan mostrado una especial eficacia en epilepsia focal?	374

Capítulo 22.- Tratamiento farmacológico de las epilepsias generalizadas 385

22.1 ¿Cuáles son los tratamientos con medicamentos anticrisis eficaces en epilepsia generalizada?	385
22.2. ¿Qué medicación anticrisis está indicada en las epilepsias de ausencia (infantil y juvenil)?	388
22.3 ¿Qué medicación anticrisis está indicada en epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)?	391
22.4 ¿Qué medicación anticrisis está indicada en epilepsia mioclónica infantil?	392
22.5 ¿Qué medicación anticrisis está indicada en epilepsia solo con crisis tónico-clónicas generalizadas?	393
22.6 ¿Qué medicación anticrisis está indicada en otras epilepsias generalizadas (incluye EMAt, EAM y EMM)?	394
22.7 ¿Puede algún medicamento anticrisis empeorar la epilepsia generalizada?	397
22.8 ¿Qué medicación anticrisis es recomendable en las epilepsias mioclónicas progresivas?	398

Capítulo 23.- Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de tratamiento tras cirugía de la epilepsia	405
23.1 ¿Cuál es el riesgo de recurrencia después de retirar los fármacos anticrisis (MAC) en pacientes libres de crisis?	405
23.2 ¿Qué factores influyen a pacientes y profesionales en la decisión de suspender la medicación anticrisis en pacientes con epilepsia?	406
23.3 ¿Influye la etiología de la epilepsia en el riesgo de recidiva de crisis al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en pacientes con epilepsia?	407
23.4 ¿Influye la duración de la epilepsia en el riesgo de recidiva de crisis al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en pacientes con epilepsia?	407
23.5 ¿Influye la duración de libertad de crisis en el riesgo de recidiva al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en pacientes con epilepsia?	408
23.6 ¿Influye la existencia de alteraciones electroencefalográficas en el riesgo de recidiva al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en pacientes con epilepsia?	409
23.7 ¿Influye el número de fármacos anticrisis (MAC) utilizados en el riesgo de recidiva al suspender los fármacos anticrisis en pacientes con epilepsia?	409
23.8 ¿Influye la velocidad de retirada del fármaco anticrisis en el riesgo de recurrencia de crisis en pacientes con epilepsia?	410
23.9 ¿Qué factores pueden influir en el riesgo de recurrencia de crisis tras suspensión de MAC en pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia?	410
Capítulo 24.- Tratamiento de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo	417
24.1 ¿Debe el diagnóstico etiológico de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo guiar la elección del tratamiento?	417
24.2 ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de las encefalopatías epilépticas neonatales?	418
24.3 ¿Cuál es el tratamiento de primera línea del síndrome de espasmos epilépticos infantiles?	419
24.4 ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento farmacológico del síndrome de Dravet y la secuencia terapéutica recomendada?	421
24.5 ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut?	422
24.6 ¿Cuáles son las evidencias sobre el tratamiento de otras encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo?	424
Capítulo 25.- Mujer y epilepsia. Tratamiento farmacológico en embarazo, lactancia y menopausia ..	433
25.1 ¿Cómo afecta la epilepsia a la función sexual, hormonal y reproductiva?	433
25.2 ¿Qué influencia tienen los MAC en la función sexual, hormonal y reproductiva?	434
25.3 ¿Qué es la epilepsia catamenial y cuál es su tratamiento?	434
25.4 ¿Cuáles son los métodos anticonceptivos recomendados en mujeres con epilepsia y qué interacción tienen con los MAC?	436
25.5 ¿Qué consecuencias en términos de salud materno-fetal pueden ocurrir durante el embarazo debido a la epilepsia o al empleo de MAC?	438
25.6 ¿Qué consideraciones requiere una mujer con epilepsia durante la planificación gestacional, el embarazo, parto y puerperio?	440
25.7 ¿Qué interacciones tienen los MAC sobre la lactancia materna en mujeres con epilepsia?	442
25.8 ¿Qué repercusión tiene la epilepsia y los MAC durante la perimenopausia y menopausia?	443

Capítulo 26.- Tratamiento con medicamentos anticrisis en pacientes con otras enfermedades 449

26.1 ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con cefaleas?	450
26.2 ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con tumor del SNC?	452
26.3 ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con ictus?	454
26.4 ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con cardiopatía?	456
26.5 ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades respiratorias?	458
26.6 ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en pacientes con insuficiencia hepática?	459
26.7 ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia renal?	461
26.8 ¿Cuál es tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con trasplante de órganos?	463
26.9 ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con endocrinopatías?	463
26.10 ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades infecciosas?	464
26.11 ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con afectación cognitiva?	467

Capítulo 27.- Tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas en epilepsia.....473

27.1 ¿Se asocia con frecuencia la epilepsia con la patología psiquiátrica y viceversa?	473
27.2 ¿Existe evidencia de una relación bidireccional entre la epilepsia y los trastornos psiquiátricos?	475
27.3 ¿Cuál es la frecuencia de depresión mayor, suicidio y parasuicidio en personas con epilepsia?	477
27.4 ¿Qué factores modifican el riesgo de depresión y suicidio en epilepsia?	477
27.5 ¿Debe evaluarse de forma sistemática la presencia de depresión en personas con epilepsia?	479
27.6 ¿Qué evidencia existe sobre los efectos neuropsiquiátricos de los medicamentos anticrisis?	479
27.7 ¿Qué influencia ejercen los tratamientos psiquiátricos sobre la epilepsia?	482
27.8 ¿Qué psicofármacos son recomendables para personas con epilepsia?	482
27.9 ¿Qué son las crisis funcionales (CF) y cómo se realiza su diagnóstico?	484
27.10 ¿Qué eficacia tienen las distintas formas de tratamiento de las crisis funcionales?	484

Capítulo 28.- Profilaxis de las crisis epilépticas en situaciones específicas: Traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y perioperatorio neuroquirúrgico 495

28.1 En pacientes TCE moderado-severo, la administración preventiva de medicamentos anticrisis (MAC), frente a su no administración, ¿Reduce las CEP postraumáticas?	495
28.2 En pacientes con TCE moderado-severo, la administración preventiva de MAC, frente a su no administración, ¿reduce las CET postraumáticas?	496
28.3 En pacientes con TCE moderado-severo, la utilización de MAC de nueva generación como LEV en comparación con otros clásicos como PHT, ¿Es más efectiva en la prevención de crisis epilépticas postraumáticas? ...	497
28.4 En pacientes con TCE moderado-severo, ¿La pauta de 7 días de profilaxis con MAC es más efectiva que pautas con una duración diferente para disminuir la frecuencia de crisis epilépticas postraumáticas? ..	498
28.5 En pacientes con hemorragia subaracnoidea, la administración profiláctica de medicamentos anticrisis, en comparación con no administrar tratamiento, ¿reduce la incidencia de crisis epilépticas?	499
28.6 En pacientes con HSA, el uso de LEV, en comparación con PHT u otros MAC, ¿es más eficaz en la prevención de crisis epilépticas?	500
28.7 En pacientes con HSA tratados con MAC, mantener el tratamiento ≤ 3 días, en comparación con duraciones más prolongadas, ¿reduce la incidencia de crisis y minimiza efectos adversos?	501
28.8 En pacientes sometidos a neurocirugía, la administración profiláctica de MAC, en comparación con no administrar tratamiento profiláctico, ¿reduce la incidencia de crisis epilépticas postquirúrgicas?	501
28.9 En pacientes sometidos a neurocirugía, el uso de LEV, en comparación con PHT u otros MAC, ¿es más eficaz en la prevención de crisis epilépticas postquirúrgicas?	503
28.10 En pacientes sometidos a neurocirugía que reciben MAC, mantener el tratamiento ≤ 14 días, en comparación con duraciones más prolongadas, ¿reduce la incidencia de crisis epilépticas y minimiza efectos adversos? ..	504

Capítulo 29.- Tratamiento inmunomodulador en epilepsia asociada a encefalitis autoinmune.....	513
29.1 ¿Es eficaz el tratamiento inmunomodulador tanto en fase aguda como crónica, comparado con el tratamiento con MAC, en pacientes con encefalitis de Rasmussen (ER) para el control de crisis, la atrofia cerebral y/o deterioro de las funciones cerebrales?	513
29.2 ¿Es eficaz el tratamiento inmunomodulador para el control de las crisis epilépticas, en pacientes con epilepsia asociada a anti-GAD?	516
29.3 ¿Es eficaz el tratamiento inmunomodulador en pacientes con epilepsia asociada a anticuerpos onconeuronales?	518
Capítulo 30.- Otros tratamientos etiológicos no inmunomediados	527
30.1 ¿Qué se considera tratamiento etiológico y dirigido?	527
30.2 ¿Qué ejemplos hay de terapias de precisión en epilepsia?	529
30.3 ¿Existen tratamientos eficaces y seguros para el tratamiento de las crisis epilépticas en pacientes con complejo esclerosis tuberosa (CET)?	531
30.4 ¿Existen tratamientos preventivos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con CET?	531
30.5 ¿Existen tratamientos de precisión eficaces para algunos tipos de epilepsia de origen metabólico?	532
30.6 ¿Existen tratamientos de terapia génica para algunas formas de epilepsia de origen genético?	533
Capítulo 31.- Epilepsia farmacorresistente. Unidades y centros de referencia: flujo de pacientes	545
31.1 ¿Cómo se define la epilepsia farmacorresistente o refractaria a medicamentos anticrisis (ERF)?	545
31.2 ¿Qué es la pseudorrefractariedad a medicamentos anticrisis y cómo diagnosticarla?	546
31.3 ¿Cuál es la prevalencia de la ERF? ¿Existen factores pronósticos de desarrollo de ERF?	547
31.4 ¿Cuál es la evolución de la ERF?	548
31.5 ¿Cuáles son las necesidades diagnósticas y terapéuticas de la ERF?	549
31.6 ¿Cuáles son las indicaciones de ingreso en una unidad de monitorización vídeo-EEG prolongada y qué beneficio tiene?	549
31.7 ¿Qué son las unidades de epilepsia y qué tipos existen?	551
31.8 ¿Qué estructura y equipamiento tienen las diferentes unidades de epilepsia?	553
31.9 ¿Cómo debería ser el flujo de pacientes desde Atención Primaria hasta unidades de referencia?	554
Capítulo 32.- Cirugía de la Epilepsia: Procedimientos e indicaciones	561
32.1 ¿Los pacientes con epilepsia resistente a fármacos se benefician de ser derivados a centros especializados en cirugía de la epilepsia para llevar a cabo una evaluación prequirúrgica?	561
32.2 ¿La lobectomía temporal proporciona un mayor control de crisis y una mejoría en la calidad de vida en adultos con epilepsia del lóbulo temporal, en comparación con la continuidad del tratamiento farmacológico?	562
32.3 ¿La cirugía resectiva ofrece un mayor control de crisis y una mejor calidad de vida en niños con ERF en comparación con la continuación del tratamiento farmacológico en niños?	563
32.4 ¿Cuáles son las principales técnicas resectivas y de desconexión en CE?	564
32.5 ¿Cuáles son los beneficios que ofrece la CE a pacientes con epilepsia refractaria adultos y niños?	566
32.6. ¿Cuáles son las complicaciones y efectos adversos de los procedimientos quirúrgicos en epilepsia en adultos y niños?	569
Capítulo 33.- Técnicas de neuroestimulación en epilepsia	577
33.1 ¿Es eficaz el estimulador del nervio vago en el tratamiento de epilepsia?	577
33.2 ¿Es eficaz la estimulación trigeminal externa en el tratamiento de epilepsia?	579

33.3 ¿Es eficaz la estimulación cerebral profunda en el tratamiento de epilepsia?	579
33.4 ¿Es eficaz la estimulación inducida por crisis ("responsive neurostimulation" - RNS) en el tratamiento de epilepsia?	580
33.5 ¿Es eficaz la estimulación magnética repetitiva en el tratamiento de epilepsia?	581
33.6 ¿Es eficaz la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa en el tratamiento de epilepsia?	582

Capítulo 34.- Dieta cetogénica, indicaciones y contraindicaciones en epilepsia 589

34.1 ¿Qué es la dieta cetogénica y qué beneficios aporta?	589
34.2 ¿Cuántos tipos de dieta cetogénica podemos emplear?	590
34.3 ¿Cuáles son las principales indicaciones de la dieta cetogénica?	591
34.4 ¿Cuáles son las contraindicaciones de la dieta cetogénica?	592
34.5 ¿Cómo se implementa la dieta cetogénica?	593
34.6 ¿Qué efectos adversos puede tener la dieta cetogénica?	596
34.7 ¿Cuánto tiempo se recomienda mantener el tratamiento con dieta cetogénica y cómo se discontinúa este tratamiento?	598

Capítulo 35.- Pronóstico de la epilepsia. Seguimiento a largo plazo. Mortalidad. SUDEP 605

35.1 ¿Qué probabilidad hay de que haya recurrencia de crisis tras una primera crisis no provocada con y sin tratamiento?	605
35.2 ¿Qué factores influyen en la recurrencia de crisis tras una primera crisis no provocada?	605
35.3 ¿Qué probabilidad hay de alcanzar remisión temprana y remisión a largo plazo tras iniciar el tratamiento y sin él?	607
35.4 ¿Qué pronóstico tienen los diferentes síndromes epilépticos?	608
35.5 ¿Qué probabilidad hay de que un paciente farmacorresistente alcance la libertad de crisis con nuevos medicamentos anticrisis?	609
35.6 ¿Son útiles los estudios analíticos, la determinación de niveles plasmáticos de MAC de rutina y la repetición de EEG y pruebas de imagen cerebral en el seguimiento de los pacientes con epilepsia?	609
35.7 ¿Cuál es el riesgo de muerte prematura en niños y adultos con epilepsia?	611
35.8 ¿De qué mueren las personas con epilepsia?	611
35.9 ¿Cuál es la incidencia de SUDEP? ¿Cuáles son los factores de riesgo para sufrirla?	612
35.10 ¿Cómo puede prevenirse la SUDEP? ¿Se debe informar a los pacientes del riesgo de SUDEP?	614

Capítulo 36.- Transición de pediatría a edad adulta 621

36.1 ¿Por qué es importante el proceso de transición?	621
36.2 ¿Cuándo se debe realizar?	622
36.3 ¿Cómo se debe preparar el proceso?	624
36.4 ¿Qué factores influyen en cómo realizar una transición adecuada?	625
36.5 ¿Qué pasos son recomendables para conseguir una transición adecuada?	626
36.6. ¿Qué tipo de pacientes deben ser atendidos en cada nivel asistencial?	627
36.7 ¿Son útiles los cuestionarios de evaluación de la calidad de la transición en el paciente epiléptico a la Unidad de neurología de adultos? ¿Existen otras medidas para valorar una transición exitosa?	628

Capítulo 37.- Neuropsicología en epilepsia 633

37.1 ¿Cuál es el perfil cognitivo del paciente con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en comparación con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) o epilepsia generalizada idiopática (EGI)?	634
37.2 ¿Cómo influye la epilepsia en el desarrollo cognitivo y emocional en niños y adolescentes?	636

37.3 ¿Cómo afectan los medicamentos anticrisis (MAC) al perfil cognitivo de los pacientes?	637
37.4 ¿Cuáles son las mejores herramientas de evaluación neuropsicológica para epilepsia y cómo se integran en la práctica clínica?	639
37.5 ¿Cuáles son las funciones de la evaluación neuropsicológica en la valoración prequirúrgica de los candidatos a cirugía de la epilepsia?	640
37.6 ¿Es necesaria la valoración neuropsicológica postquirúrgica para contribuir a la evaluación de los resultados de la cirugía de la epilepsia?	641
37.7.- ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta en la evaluación neuropsicológica en niños en cirugía de la epilepsia?	642

Capítulo 38.- Abordaje multidisciplinar, papel de la enfermería, educación

y apoyo a pacientes y familias 647

38.1 ¿Qué es una enfermera especialista en epilepsia?	647
38.2 ¿Cuáles son las áreas a desarrollar por la enfermera especialista en epilepsia?	648
38.3 ¿Qué funciones realiza la enfermera especialista en epilepsia en una Unidad de Monitorización de Epilepsia (UME)?	649
38.4 ¿Cuáles son los cuidados específicos de las personas ingresadas en la UME con electrodos implantados por estereoelectroencefalografía (SEEG)?	650
38.5 ¿Qué apoyos educativos necesita la persona con epilepsia?	650
38.6. ¿Cuál es la implicación de la enfermera especializada en epilepsia según las etapas de la vida?	651
38.7 ¿Cuáles son las líneas de futuro de la enfermería dedicada a la epilepsia?	652

Capítulo 39.- Conducción y aspectos laborales 657

39.1 ¿Las personas con epilepsia tienen un mayor riesgo de accidente de tráfico?	657
39.2 ¿Tras haber tenido una primera crisis epiléptica o tras haber recibido un diagnóstico de epilepsia, existe alguna restricción para conducir vehículos?	658
39.3 ¿Qué información debe contener el informe neurológico de un paciente con epilepsia para la conducción de vehículos desde la perspectiva legal?	662
39.4 ¿Puede un paciente con epilepsia manejar armas?	663
39.5 ¿Afecta su diagnóstico a la situación laboral de las personas con epilepsia?	663
39.6. ¿Existen profesiones restringidas para las personas con epilepsia?	664
39.7 ¿El diagnóstico de epilepsia puede suponer el reconocimiento de una discapacidad?	666

Introducción general

AUTORES:

- *Pablo Quiroga Subirana*
- *Pablo Cabezudo García*

Introducción

Nuestra Guía de Práctica Clínica (GPC) es un documento elaborado con el fin de ayudar al clínico, así como a los pacientes y sus familiares, en la toma de decisiones ante situaciones clínicas concretas. Una de las funciones más relevantes de las GPC es disminuir la variabilidad de la práctica clínica, para mejorar la calidad asistencial homogeneizando la atención médica. Dentro de los distintos tipos de GPC (opiniones de expertos, de consenso y basadas en evidencias científicas), estas últimas son las que aportan el mayor nivel de calidad, puesto que siguen un proceso de elaboración estructurado, con una metodología formal, rigurosa y reproducible. Para su elaboración se debe revisar de forma sistemática y sintetizar las evidencias científicas existentes y extraer de ellas las distintas recomendaciones para la práctica clínica habitual, así como la graduación de dichas recomendaciones [1].

Sin embargo, no siempre existen evidencias para todas las actividades y situaciones de la práctica médica y, además, el conocimiento científico por sí solo, a veces, es insuficiente en la toma de decisiones clínicas, requiriéndose la integración del conocimiento científico y clínico, y teniendo en cuenta las circunstancias y preferencias de los pacientes. Por este motivo, las GPC basadas exclusivamente en evidencias científicas pueden presentar lagunas en determinadas parcelas, que deben ser complementadas con alguno de los otros dos modelos existentes.

Objetivo de la GPC en Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia

La epilepsia es un escenario especialmente adecuado para la realización de una GPC, dado el elevado número de evidencias disponibles y la enorme variabilidad de situaciones clínicas concretas en las que no existen dichas evidencias. La Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde), a partir de los conceptos básicos previos y de la experiencia obtenida de la realización de guías anteriores —una inicial publicada en 2004 [2], la segunda en 2009 en formato analógico [3] y digital, esta última acreditada e incluida en el catálogo de GPC de GuíaSalud, organismo perteneciente al Sistema Nacional de Salud [4], la tercera GPC de 2015, publicada tanto en formato analógico [5] como digital difundida a través de la web [6], y la edición de 2020—, decidió llevar a cabo la elaboración de una nueva GPC sobre epilepsia en 2026, actualizada, ampliada y modificada en aspectos clave con respecto a la previa, utilizando como base la experiencia acumulada por las GPC anteriores de la SAde.

Desde la Junta Directiva de la SAdE, nos planteamos la elaboración de la GPC de 2026, basada en evidencias científicas extraídas tras un rastreo exhaustivo de la literatura y redactadas de forma unívoca e inteligible sobre aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos concretos, relacionados con las crisis epilépticas y la epilepsia. En aquellas actividades o situaciones de la práctica clínica en las que no existieran evidencias, se ofrecen recomendaciones de consenso, obtenidas de los autores y revisores mediante un procedimiento estructurado, indicando de forma clara y destacada en la GPC que se trata de Recomendaciones de la SAdE. Se mantiene un doble objetivo: primero, incrementar nuestro propio nivel de conocimiento colectivo sobre las crisis epilépticas y la epilepsia y transmitirlo; y segundo, obtener un consenso interno en la mayor parte de situaciones clínicas de la práctica diaria para homogeneizar nuestra actividad médica.

Destinatarios de la GPC de la SAdE

Las recomendaciones contenidas en la GPC de la SAdE_2026 están destinadas, principalmente, a los siguientes colectivos:

1. Todos los profesionales sanitarios implicados en el manejo de las crisis epilépticas y la epilepsia, incluyendo profesionales de distintas especialidades médicas (Neurocirugía, Neurofisiología, Neurología, Neuropediatría, Neurorradiología, Cuidados Intensivos, Medicina de Urgencias, Medicina Interna, Medicina Nuclear y otras), así como médicos de Atención Primaria y personal de Enfermería.
2. Los pacientes con crisis epilépticas y epilepsia en todas sus formas y sus familiares.

Población diana de la GPC de la SAdE

La población diana de la GPC de la SAdE la constituyen todos los pacientes que hayan sufrido una crisis epiléptica de cualquier tipo, algún proceso paroxístico que se pueda incluir en su diagnóstico diferencial, o que hayan sido diagnosticados de epilepsia en cualquiera de sus múltiples formas.

Aspectos clínicos cubiertos por la GPC de la SAdE

En la GPC de la SAdE de 2026 se trata de dar una respuesta razonada y basada en evidencias científicas o en el consenso de los autores y revisores a numerosas preguntas específicas relacionadas con aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos de las crisis epilépticas y de la epilepsia, incluidas en el índice de capítulos y preguntas. Estas preguntas se han clasificado y distribuido en capítulos agrupados por secciones temáticas, que son:

- 1ª Sección: Introducción y Generalidades
- 2ª Sección: Pruebas diagnósticas.
- 3ª Sección: Tratamiento de las crisis epilépticas y de la epilepsia en situaciones agudas.
- 4ª Sección: Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia.
- 5ª Sección: Tratamiento farmacológico crónico en poblaciones especiales.
- 6ª Sección: Tratamientos no farmacológicos en epilepsia.
- 7ª Sección: Otros aspectos de la epilepsia, innovaciones y futuro de la epilepsia.

Composición y participación del grupo elaborador de la GPC de la SAdE

El grupo de trabajo de la GPC de la SAdE de 2026 está constituido por un equipo multidisciplinar de profesionales con conocimiento en distintas áreas de la epilepsia y de reconocido prestigio en sus respectivos ámbitos de trabajo, en el manejo clínico del paciente con crisis epilépticas y epilepsia. Incluye, entre otros, neurólogos, neuropediatras, neurofisiólogos clínicos, neurocirujanos, neurorradiólogos y especialistas en medicina nuclear, así como enfermería, psicología y profesionales con doble formación en áreas afines. El grupo integra participantes del ámbito andaluz, del resto de España y de otros países de habla hispana, invitados en función de su competencia en temas seleccionados.

Los integrantes del grupo de trabajo actúan como autores o revisores de uno o más capítulos de la GPC. Además, existe una coordinación editorial central que programa, integra y edita el conjunto del manuscrito. Como norma, cada capítulo cuenta con dos autores (de forma excepcional, tres) y recibe varias revisiones completas, con el objetivo de controlar la calidad metodológica y mantener un estilo homogéneo en toda la GPC. La contribución de cada integrante en los capítulos aparece detallada en el índice de capítulos por autores y revisores de esta GPC.

Funcionamiento del Grupo Elaborador de la GPC de la SAdE

El grupo de trabajo se constituyó formalmente en el marco de una reunión anual de la SAdE previa al inicio del proceso de actualización y elaboración de esta edición. En dicha reunión presencial se decidió la forma de elaboración de la GPC, se recogieron las preferencias de participación y se estableció un calendario preliminar de cumplimiento de objetivos. Posteriormente, se invitó a distintos profesionales con especial competencia en temas concretos del campo de la epilepsia en el ámbito nacional e internacional de habla hispana.

Previamente a la reunión de constitución del grupo, fueron redactados preliminarmente los temas de los capítulos agrupados por secciones, que fueron ofertados a la totalidad de los asistentes. Asimismo, se analizó y decidió el sistema de evaluación y las normas de autor y de revisor a seguir en la confección de las recomendaciones.

Con posterioridad a la reunión de constitución del grupo elaborador, se decidieron las autorías y revisiones de cada capítulo en base a las preferencias solicitadas por los integrantes del grupo de trabajo, su especialidad y el número de capítulos a realizar. Cada tema se asignó a dos autores (en algunos capítulos a tres), que colaboraron en su elaboración, con el respaldo del primer revisor, que asesoró sobre la bibliografía, la forma de elaboración y la redacción del manuscrito.

Una vez el capítulo quedó redactado en su primera versión y con su primera revisión practicada, fue remitido a revisores adicionales. Dichos revisores aportaron sugerencias de cambios a la primera versión, de los que surgió una segunda versión de cada capítulo. Esta segunda redacción fue de nuevo revisada y homogeneizada en formato y estilo, intentando eliminar duplicidades de contenido. El intercambio de versiones se mantuvo hasta alcanzar un documento final de consenso para cada capítulo.

Finalmente, todos los manuscritos fueron remitidos a los autores y revisores participantes para obtener el consenso absoluto sobre el documento final. Tras analizar el resultado final, los integrantes de cada capítulo dieron su conformidad a la versión definitiva, quedando los capítulos preparados y consensuados para su maquetación y edición a comienzos de 2026.

Metodología de elaboración de la GPC de la SAdE

A) Formulación de las preguntas de investigación: La redacción de las preguntas de investigación se realizó siguiendo el método PICO (Pacientes-Intervención-Comparación-Resultados), según lo recomendado por el grupo de trabajo de GPC del Sistema Nacional de Salud [1], obteniéndose gran parte de ellas de las emitidas y respondidas en la GPC de la SAdE de 2020. La ventaja de formular las preguntas clínicas específicas con este formato es que definen sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayudan a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla. No obstante, a lo largo del desarrollo de los distintos manuscritos de la GPC de la SAdE de 2026, los autores o revisores pudieron añadir o modificar alguna de las preguntas en función de necesidades específicas de cada tema.

B) Búsqueda y selección de la evidencia científica relevante: La búsqueda de la literatura científica se realizó para cada una de las preguntas partiendo de su redacción en formato PICO y siguiendo un esquema estandarizado que puede resumirse en los siguientes pasos:

1. Se seleccionaron las palabras clave para cada capítulo relacionadas con el tema, para cada pregunta, y se realizó una búsqueda selectiva inicial en los siguientes buscadores de evidencia: (i) Tripdatabase (<http://www.tripdatabase.com>) y (ii) Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp>).
2. Se recomendó complementar la búsqueda de evidencias en los siguientes buscadores en función de la temática específica de la pregunta de investigación: (i) preguntas sobre tratamiento: DARE (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>); (ii) preguntas sobre pronóstico o etiología: EMBASE (<http://www.embase.com>).
3. Como último paso para completar la búsqueda, se recomendó realizar una búsqueda selectiva con las palabras clave en PubMed-MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando los filtros de evidencia científica para la selección de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados.
4. Los artículos recuperados se clasificaron en función de sus características metodológicas, siguiendo las indicaciones de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) para la clasificación de la calidad de las evidencias científicas publicada en 2004 [7]. Existen en la actualidad múltiples sistemas para realizar dicha graduación [8]; de ellos, el sistema GRADE es el más utilizado por la mayoría de organismos y sociedades en la elaboración de GPC [9], adoptado por la EFNS para la realización de GPC [10], y asumido por la European Academy of Neurology (EAN) al fusionarse las dos sociedades neurológicas existentes hasta ese momento, en 2015 [11]. Además, se han tenido en cuenta estándares metodológicos consolidados para la elaboración, reporte y evaluación de GPC (por ejemplo, AGREE II y marcos Evidence to Decision de GRADE) [12,13].

Sin embargo, para la GPC de la SAdE de 2026, se decidió conservar el sistema de graduación de la EFNS de 2004 por tres razones:

1. Es el más conocido por los clínicos de nuestro entorno, al tener una amplia difusión previa.
2. Es el más conocido por los participantes en la GPC de la SAdE, al haber sido utilizado en ediciones previas y estar familiarizados con su uso.
3. Es el sistema de graduación utilizado en las Guías de la SAdE previas. Una parte de los artículos revisados y analizados en la GPC de la SAdE de 2026 ya se utilizó en la GPC de 2020, por no haber surgido nuevas evidencias que contestaran de forma diferente a algunas de las preguntas PICO formuladas en ambas guías.

La clasificación de evidencias asumida por nuestro grupo de trabajo es la recogida en las tablas I.1, I.2 e I.3. En la redacción final del documento solo se seleccionaron en el apartado de bibliografía las citas que se consideraron más relevantes en cada uno de los capítulos, evitando la multiplicidad de citas para una misma evidencia al elegir los estudios con mayor nivel y eliminando las evidencias de baja calidad. Esto explica que, en determinados casos, en la bibliografía no se consignen todos los estudios recuperados.

C) Formulación de las recomendaciones: Una vez seleccionadas y clasificadas las evidencias científicas, se formularon las recomendaciones. Cada recomendación siguió el siguiente proceso:

1. Formulación por parte de los autores de los capítulos respectivos.
2. Análisis y modulación por los revisores.
3. Aprobación por consenso de todo el grupo.

Actualización de la GPC de la SAdE

Esta GPC de la SAdE – 2026 será revisada en 2030 o con anterioridad en el supuesto de que existiera alguna evidencia nueva de la suficiente magnitud para justificar el adelanto de dicho proceso de revisión.

Herramientas de difusión de la GPC de la SAdE

El presente manuscrito se distribuirá por las Unidades Asistenciales de Neurociencias de toda España y países latinoamericanos. Se realizará con los siguientes soportes:

1. Edición completa de todo el documento en libro impreso.
2. Elaboración y mantenimiento de una versión electrónica de la GPC en castellano.
3. Integración en la página web de la SAdE (www.sade.org.es).
4. Remisión a todas las sociedades relacionadas con la epilepsia de habla castellana, para su valoración y aceptación en cada caso.

Conflicto de intereses

- El proceso de elaboración y revisión del contenido se ha realizado con independencia editorial. Cualquier apoyo externo, si lo hubiera, se limita a tareas logísticas o de edición, sin participación en la elaboración ni en la revisión del contenido.
- Aunque la mayoría de los participantes de la comunidad andaluza desempeña su ejercicio profesional en el Servicio Andaluz de Salud (SAS), entidad sanitaria pública, se ha mantenido una independencia completa de las directrices de dicho organismo.
- No ha habido ninguna subvención externa adicional para este trabajo.
- Todos los autores y revisores han declarado sus potenciales conflictos de interés, incluyendo ayudas para asistencia como docentes o discentes en congresos o reuniones científicas, o contraprestaciones por trabajos científicos o colaboración en estudios, por parte de empresas con intereses relacionados con la epilepsia.

Tabla I.1. Clasificación de evidencias para intervenciones terapéuticas.

Evidencias	
Nivel I	• Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución cegada realizados sobre población representativa • Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa. En ambos se requieren las siguientes características: (a) Muestreo aleatorizado. (b) Objetivos claramente definidos. (c) Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos. (d) Adecuado control de pérdidas de seguimiento. (e) Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente
Nivel II	• Estudios de cohortes prospectivos en una población representativa con evolución cegada que reúne los criterios a-e • Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución cegada realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a-e
Nivel III	• Todos los demás estudios controlados en una población representativa, en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente
Nivel IV	• Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opiniones de expertos

Graduación de las recomendaciones	
Grado A	Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II
Grado B	Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel II o varios estudios de Nivel III
Grado C	Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos 2 estudios convincentes de Nivel III
R-SAdE	No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC

Tabla I.2. Clasificación de evidencias para estudios diagnósticos.

Evidencias	
Nivel I	- Estudios prospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada, diagnosticada a través del estándar-oro de diagnóstico, en los que el test es aplicado con evaluación cegada y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica - Estudios prospectivos que incluyan un número reducido de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través del estándar-oro de diagnóstico, en los que el test es aplicado con evaluación cegada y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica
Nivel II	- Estudios retrospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través del estándar-oro y comparados con un amplio grupo control, en los que el test es aplicado con evaluación cegada y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica - Estudios retrospectivos en los que los grupos de casos y controles son reducidos y los test aplicados de manera cegada
Nivel III	Diseños donde los test no son aplicados de manera cegada
Nivel IV	Evidencias provenientes de opiniones de expertos o series descriptivas de casos (sin controles)

Graduación de las recomendaciones	
Grado A	Test útil o no útil. Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II
Grado B	Test probablemente útil o no útil. Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel II o varios estudios de Nivel III
Grado C	Test posiblemente útil o no útil. Requiere al menos 2 estudios convincentes de Nivel III
R-SAdE	No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC

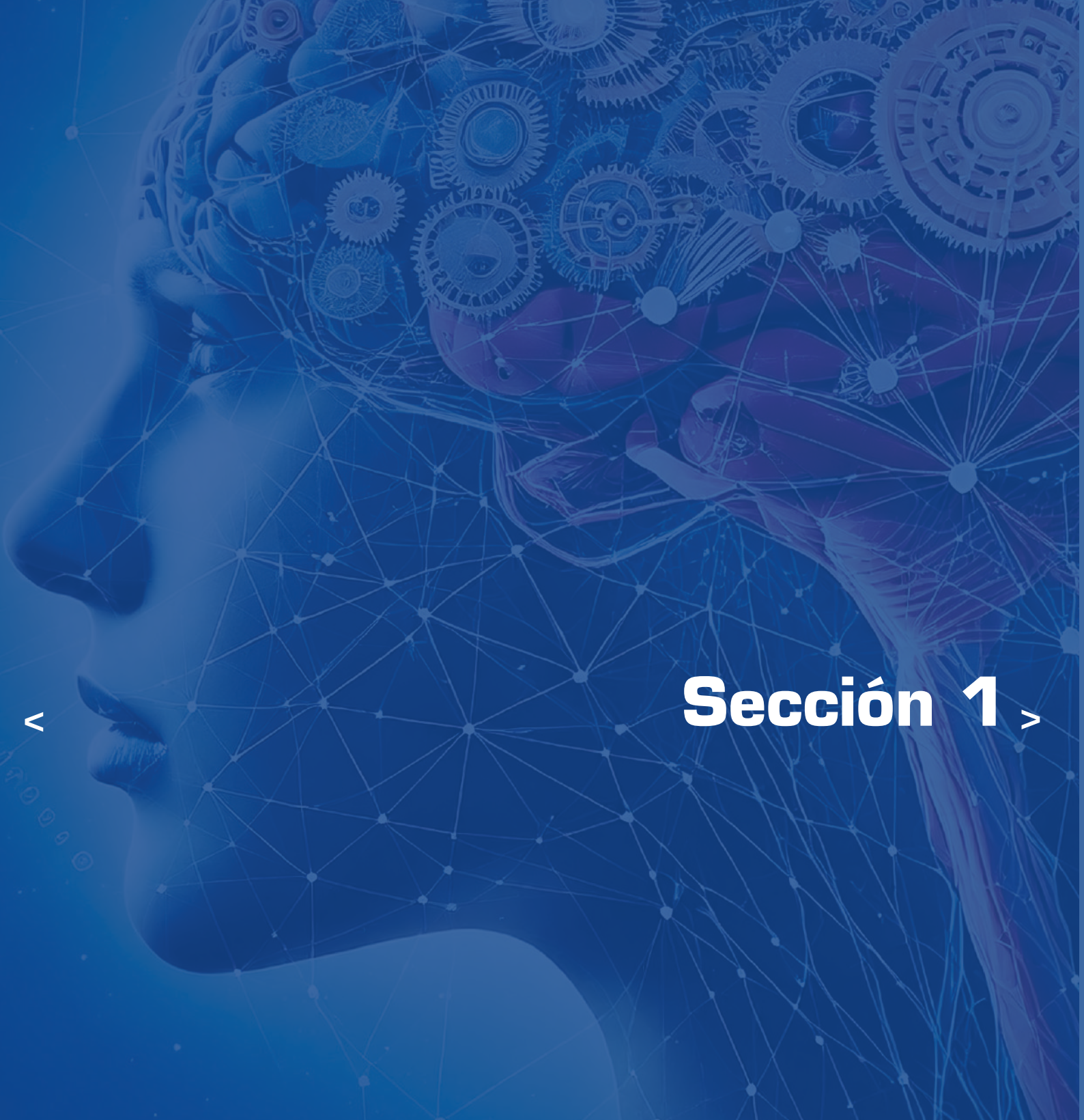
Tabla I.3. Clasificación de evidencias para estudios pronósticos.

Evidencias	
Nivel I	• Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes de inicio. Regla de decisión clínica validada en diferentes poblaciones • Estudio de cohortes de inicio individual con $\geq 80\%$ de seguimiento. Regla de decisión clínica validada en una única población • Series de casos todos o ninguno
Nivel II	• Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos de control no tratados en ensayos clínicos controlados aleatorizados • Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento del grupo de pacientes de control no tratados en un ensayo clínico controlado aleatorizado • Derivación de reglas de decisión clínica o validación en muestras fraccionadas • Investigación de resultados finales
Nivel III	• No se considera Nivel III para artículos de pronóstico
Nivel IV	• Series de casos, estudios de cohortes de baja calidad • Opinión de expertos sin abordaje crítico explícito o basada en la fisiología, en la investigación básica o en principios básicos

Graduación de las recomendaciones	
Grado A	Pronóstico definitivo. Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II
Grado B	Pronóstico probable. Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel II o varios estudios de Nivel III
Grado C	No hay Grado C en estudios pronósticos
R-SAdE	Pronóstico posible. No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es un pronóstico de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC

BIBLIOGRAFÍA

1. GuíaSalud. Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/> [Último acceso: 04-02-2026].
2. Moreno V, Rufo M, Sánchez JC, Serrano PJ (eds.). Recomendaciones terapéuticas en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia - 2004. Grupo Ars XXI SL. Barcelona, 2004. ISBN: 84-9751-069-0. DL: M-52017-2004.
3. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro P, Mercadé-Cerdá JM (eds.). Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Editorial EMISA. Madrid, 2009. ISBN: 978-84-692-0734-5. DL: M-13617-2009.
4. Guía Andaluza de Epilepsia 2009 (versión acreditada en GuíaSalud). Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_501_Andaluza_Epilepsia.pdf [Último acceso: 04-02-2026].
5. Sociedad Andaluza de Epilepsia (eds.). Guía Andaluza de Epilepsia 2015. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Editorial Viguera S.L.U. Barcelona, 2015. ISBN: 978-84-92931-46-0. DL: B-10404-2015.
6. Sociedad Andaluza de Epilepsia (SADE). Página web y materiales de la guía (incluida la edición 2020). Disponible en: <https://www.sade.org.es> [Último acceso: 04-02-2026].
7. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. Eur J Neurol. 2004;11:577-581. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x.
8. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res. 2004;4:38. doi: 10.1186/1472-6963-4-38.
9. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
10. Leone MA, Brainin M, Boon P, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2012. Eur J Neurol. 2013;20:410-419. doi: 10.1111/ene.12043.
11. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, et al. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. Eur J Neurol. 2015;22:1505-1510. doi: 10.1111/ene.12818.
12. Brouwers MC, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182:E839-E842. doi: 10.1503/cmaj.090449.
13. Alonso-Coello P, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.



Sección 1 >

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES SOBRE LAS **CRISIS EPILÉPTICAS Y LA EPILEPSIA**

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

1

Definiciones y conceptos generales en epilepsia

AUTORES:

- *Teresa Escobar Delgado*
- *Carlota Méndez del Barrio*

REVISORES:

- *Juan José Poza Aldea*
- *Pablo Quiroga Subirana*

Pregunta 1.1.- ¿Qué es una crisis epiléptica (CE)?

La ILAE acuñó este concepto tras consenso en 2005 y aún se mantiene vigente. Se definió CE como un evento paroxístico con presencia de síntomas y signos, causado por una actividad eléctrica cerebral excesiva o sincrónica [1].

Pregunta 1.2.- ¿Qué es una crisis sintomática aguda?

Se define como “la crisis epiléptica que ocurre en una relación temporal estrecha con un daño cerebral agudo, que puede ser de origen: metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o debido a una inflamación” [2]. El término crisis sintomática aguda puede considerarse como sinónimo de crisis reactiva o crisis provocada [3]. Se debe conocer la diferencia entre crisis sintomáticas agudas, y crisis sintomáticas remotas debidas a un daño estructural establecido, donde en esta fase secular existe un aumento de la excitabilidad neuronal, y por lo tanto, esto predispone a la repetición de CE [2-4].

En las crisis sintomáticas agudas siempre debe haber una afección aguda, concomitante y claramente identificable que sea cercana al momento de la convulsión. Puede ser tanto una alteración en la estructura cerebral como algo que altere la función cerebral. Por lo general, este tipo de crisis no recurren si se ha eliminado o revertido el factor desencadenante y se ha restaurado la integridad funcional cerebral [5].

La relación temporal entre la noxa y la CE, es variable según la condición clínica que subyace, por lo que se denominan CE sintomáticas agudas las ocurridas [2]:

- En la semana siguiente a una intervención tipo cirugía intracraneal, condición como encefalopatía anóxica o evento como: ictus o traumatismo cráneo-encefálico.
- Durante una hemorragia aguda por malformación arteriovenosa, o hallazgo de hematoma subdural de cronología no aclarada.
- En el contexto inflamatorio agudo de una infección o proceso autoinmune en el SNC (dónde existan datos clínicos y/o de laboratorio que lo apoyen). En el caso de la esclerosis múltiple, sería en el debut de la enfermedad o en los 7 días después del inicio de un brote.
- En situación de intoxicación aguda por drogas o privación alcohólica (entre 6-48 h de la última ingesta alcohólica y otros tóxicos).
- En alteraciones metabólicas severas, dentro de las 24 horas después de la CE.

Debemos tener en cuenta el concepto de CE sintomáticas progresivas, que son las que aparecen en el transcurso de las enfermedades neurodegenerativas. Un ejemplo sería la enfermedad de Alzheimer, donde la causa no es transitoria, sino una afección persistente y progresiva [2].

Pregunta 1.3.- ¿Qué es una crisis no provocada?

Es la CE que ocurre en ausencia de un factor reversible, o pasados los intervalos de tiempo previamente expuestos para las crisis sintomáticas agudas. Por lo tanto, se podría decir que es la que ocurre en aquellos individuos que portan un trastorno ya sea metabólico, estructural o genético que hace disminuir el umbral convulsivo.

A día de hoy, sigue siendo difícil excluir de forma absoluta la presencia de un factor desencadenante, de la misma manera que identificar tal factor no excluye la presencia de un sustrato basal que predisponga a presentar CE. El grupo de estudio de la ILAE admite que los límites son imprecisos para establecer si la CE es provocada o no provocada [5].

Pregunta 1.4.- ¿Qué entendemos por ictogénesis y cuáles son los mecanismos implicados?

La ictogénesis viene definida como el conjunto de mecanismos celulares que logran la transición desde un estado interictal a un estado ictal. Por lo tanto, estos mecanismos están involucrados en la aparición, progresión y finalización de una CE.

A nivel neuronal, para que se genere una CE, se requiere hiperexcitabilidad e hipsincronía. Esto es una situación anómala por descargas de salvas de potenciales de acción [hiperexcitabilidad] entre un grupo de neuronas que se activan de forma simultánea [hipsincronía] [7].

En condiciones basales la membrana neuronal tiene un potencial de reposo negativo (-60 a -70 mV) debido a que la concentración de iones positivos es mayor en el exterior celular. Esta diferencia de potencial está generada, fundamentalmente, por la acción de la ATPasa Na-K, que extrae 3 iones de Na⁺ a la vez que introduce 2 de K⁺, con lo que crea un desequilibrio, con mayor número de iones positivos en el exterior que en el interior. Los potenciales excitatorios están mediados por la entrada de Na⁺, y en ocasiones también de Ca⁺⁺, provocada por la activación de receptores ionotrópicos postsinápticos, generalmente receptores AMPA, activados por glutamato. Los potenciales inhibitorios se deben habitualmente por la entrada de Cl⁻, que ocurre cuando se activan receptores ionotrópicos GABAA. Cada neurona recibe constantemente estímulos excitatorios e inhibitorios, con lo que su potencial va oscilando hacia la despolarización o a la hiperpolarización. Cuando la suma de potenciales excitatorios e inhibitorios tiende a la despolarización y alcanza un potencial umbral, en torno a -50 mV, se produce una apertura masiva de canales de sodio dependientes de voltaje. Los iones Na⁺, impulsados por un gradiente de concentración y de carga, entran en la neurona. Esta entrada masiva de Na⁺ invierte el potencial, de modo que el interior de la neurona se hace más positivo que el exterior. Alcanzado un potencial de unos +55 mV, los canales de sodio dependientes de voltaje se cierran de forma brusca [mecanismo de inactivación rápida] mediante la introducción de una cola de aminoácidos que ocluye físicamente el poro del canal. Posteriormente, se produce un cambio de conformación de este canal [mecanismo de inactivación lenta] que hace que no se pueda activar de nuevo hasta pasado un tiempo. A la vez, los canales de potasio dependientes de voltaje

alcanzan su máxima apertura. Dado que, en este momento, el interior de la neurona es más positivo que el exterior, se produce una salida de iones K^+ , impulsados también por el gradiente de concentración y eléctrico. La salida masiva de K^+ hace que el interior de la neurona se vuelva a hacer más negativo que el exterior, es decir, se produce la repolarización. La corriente de salida de K^+ persiste, y el interior de la neurona se hiperpolariza, alcanzando valores en torno a -90 mV. En esta situación, es más difícil que se alcance de nuevo el potencial umbral y se genere un nuevo potencial de acción, por lo que se habla de periodo refractario de la neurona. El periodo refractario es importante para que un potencial de acción no se transforme en una salva de potenciales, característica de las situaciones de hiperexcitabilidad. A continuación, la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ , restaura el estado de reposo, concentrando los iones Na^+ en el exterior y los iones K^+ en el interior.

Además del glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central, otros neurotransmisores, como acetilcolina, aspartato, noradrenalina o serotonina pueden facilitar la despolarización, actuando sobre receptores ionotrópicos o metabotrópicos mediados por proteína G. Por su parte, el GABA y la glicina, sobre todo el primero, generan potenciales inhibitorios. Tanto las despolarizaciones como las hiperpolarizaciones son el reflejo de los ritmos que se detectan en el electroencefalograma (EEG).

Desde un punto de vista dinámico, se puede establecer el cerebro se maneja entre dos estados: el interictal y el ictal. Así pues, el inicio y el final de la CE se producen cuando se cruza un determinado punto de inflexión [fenómeno de todo o nada], generalmente provocado por pequeños cambios en parámetros concretos que a su vez generan cambios sustanciales dentro del sistema neuronal. El cerebro sano funciona dentro de una dinámica de alta estabilidad y resiliencia a las perturbaciones internas y externas. Para cruzar el punto de inflexión se requiere por tanto un estímulo de alta intensidad, como puede ocurrir en el contexto de crisis agudas sintomáticas en pacientes afectados de traumatismos craneoencefálicos, ictus o intoxicación. Al contrario, en algunos pacientes con epilepsia, el cerebro se caracteriza por una predisposición a padecer crisis, es decir, en su dinámica es frecuente el cambio entre el estado interictal y el ictal. Esta transición puede ocurrir fácilmente en cerebros muy sensibles a la inestabilidad, con baja resiliencia a las perturbaciones, incluso a aquellas más débiles. En estos supuestos en los que el cerebro está continuamente expuestos a perturbaciones aleatorias, las crisis pueden ocurrir de forma espontánea y no pueden ser predichas. Este tipo de dinámica se ha aceptado para las crisis generalizadas [8].

Una segunda vía para la ictogénesis, es aquella en la que se producen cambios graduales en la estabilidad del cerebro por alteraciones en parámetros concretos, que lenta e inevitablemente, alteran la dinámica cerebral acercándola al punto de inflexión. Esta vía se caracteriza por una pérdida progresiva de resiliencia y aumento de la sensibilidad a las perturbaciones. Una vez se atraviesa el punto de inflexión, las redes neuronales se vuelven inestables y cualquier estímulo negativo externo puede desencadenar la crisis. Esta vía se suele observar en las epilepsias focales.

Así pues, la ictogénesis no solo está condicionada por un exceso de transmisión sináptica excitadora, y de una transmisión sináptica inhibitoria reducida. Hay muchos más mecanismos extrasinápticos implicados, como las disfunciones en la microglía y los macrófagos, o la producción y liberación de moléculas inflamatorias como las citoquinas.

A pesar de que el conocimiento sobre el inicio de la CE sigue siendo determinante, los medios técnicos disponibles en la actualidad siguen sin ser suficientes para conseguir estudiar in vivo cómo se originan y propagan dichas CE. En este sentido, estudios en modelos animales con epilepsia hipocampal postraumática, revelan que la secuencia de activación neuronal en el momento del inicio de la CE no es igual entre una crisis y otra, es decir, la activación no es estereotipada. Este hecho refleja que son los cambios a nivel de redes neuronales dentro de una gran población neuronal los responsables del inicio de la CE, y no tanto un pequeño grupo de “células centrales y excesivamente conectadas - hub cells- [10].

Pregunta 1.5.- ¿Qué es la epilepsia?

Podemos dar una respuesta teórica y otra práctica. En cuanto a la primera, se sigue utilizando la **definición teórica** dada en 2005 por la Liga Internacional contra la epilepsia (International League Against Epilepsy o ILAE) [1]. Según ésta, “la epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por la predisposición permanente a presentar CE y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición. Esta definición de epilepsia requiere la presencia de, al menos, una CE”. Esta definición clásica de epilepsia fue matizada en 2014 por la propia ILAE [3], recomendando el cambio del término “trastorno cerebral” por “enfermedad” por considerar este término más acorde a la realidad de la epilepsia en el sentido de no ser algo pasajero.

Por otro lado, la epilepsia es considerada conceptualmente como una enfermedad de las redes de conexión neuronales [11,12] Esto parte de la concepción del cerebro como una red compleja de conexiones anatómicas y funcionales (las llamadas aristas o “edges”) entre las diferentes áreas cerebrales (los llamados nodos o “nodes”). A esta red la llamamos conectoma y es un sistema de conexión jerarquizado en el que hay algunas regiones, los llamados “hubs”, que tienen conexiones más densas que otras zonas con el resto de áreas o nodos cerebrales.

Dada esta concepción cerebral, muchas de sus enfermedades [entre ellas, la epilepsia] son consideradas hoy día como una alteración en dicha red. La epilepsia consistiría, por tanto, en la existencia de una red neuronal patológica o red epileptógena, con la particularidad de tener dos estados. El primero de ellos, el crítico, durante el que se producen las CE espontáneas. El segundo, el intercrítico, que sería así mismo patológico, por la interacción de dicha red patológica con el funcionamiento de las redes que soportan otras funciones neurológicas, alterando las mismas y justificando las comorbilidades que se presentan en epilepsia y que forman parte de la definición de esta. La extensión de la red epileptógena puede ser mayor [caso extremo en las epilepsias generalizadas, que sería bihemisférica] o menor [caso extremo en algunas epilepsias focales lesionales como las producidas por un encefalocele].

En segundo lugar, la ILAE nos da una definición práctica de la enfermedad que fue actualizada de forma clara en su artículo de 2014 [3]. La “epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las 3 circunstancias siguientes. Haber presentado, al menos, dos crisis no provocadas [o reflejas] separadas entre sí más de 24h. O bien una única crisis no provocada junto a una probabilidad de, al menos, el 60%, de presentar nuevas crisis en los siguientes 10 años [riesgo similar al que presentan los pacientes que han presentado 2 crisis]. Esto ocurre cuando coexiste una circunstancia que supone un riesgo mantenido de presentar una nueva crisis, como una lesión epileptógena en las pruebas de neuroimagen (tumor, ictus, displasia...) o actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG). Como tercera posibilidad para ser considerado una persona con epilepsia estaría el haber sido diagnosticado de un síndrome epiléptico (ver pregunta siguiente).

Por último, dentro de esta misma “definición práctica” de epilepsia se recoge el concepto de “epilepsia resuelta” en contraposición con “epilepsia curada”. Este último término sería aplicable a pacientes con riesgo de una nueva CE similar al de la población general, algo difícil de asegurar en un paciente que ha tenido epilepsia. Sin embargo, podríamos hablar de epilepsia resuelta, de una forma práctica, en dos ocasiones: los pacientes diagnosticados de un SE edad-dependiente que hayan sobrepasado dicha edad y, por otro lado, aquéllos que hayan permanecido sin CE los últimos 10 años y, además, sin medicamentos anticrisis [MAC] los últimos 5 años.

Evidencias	Nivel
El diagnóstico de epilepsia puede establecerse tras dos CE espontáneas separadas más de 24h o bien una única CE junto a actividad epileptiforme [AE] en el EEG / lesión epileptógena en prueba de neuroimagen o bien diagnóstico de un síndrome epiléptico	IV
Consideramos una epilepsia como “resuelta” [no curada] tras sobrepasar la edad límite en un SE edad-dependiente o bien haber permanecido sin CE los últimos 10 años (los últimos 5 de ellos sin MAC)	IV

Pregunta 1.6.- ¿Cómo se define un síndrome epiléptico (SE)?

Entendemos por SE “un conjunto de características clínicas y electroencefalográficas generalmente asociado a una serie de causas concretas (estructurales, genéticas, metabólicas, inmunes e infecciosas)” [13].

Un mismo SE puede deberse a un conjunto de diferentes etiologías. Por otro lado, existen una serie de patologías epilépticas con un fenotipo específico que se asocia a una etiología específica [lo que la ILAE denomina “etiology-specific syndrome” o síndrome relacionado con una etiología específica]. Sería el caso, por ejemplo, de enfermedades monogénicas (CDKL5 o PCDH19) o asociadas a alteraciones estructurales concretas (epilepsia temporal mesial por esclerosis hipocampal o crisis gelásticas por un hamartoma hipotalámico). En las últimas publicaciones de la ILAE al respecto, en 2022 [13–17], no se reconocen como SE estas entidades, así como tampoco aquellas epilepsias debidas a una afectación de una zona o red epileptógena concreta, pese a que muchas veces comparten características electroclínicas bien definidas. Recogemos en la tabla 1 los diferentes SE actualmente reconocidos por la ILAE.

Generalmente, cada uno de los SE se caracteriza por un pronóstico y tratamiento óptimo determinados, así como la presencia o ausencia de una serie de comorbilidades cognitivas o psiquiátricas. Es típico que se inicien a una edad determinada (tabla 1a, b y c) y que asocien crisis generalizadas, focales o ambas. Asimismo, hay algunos SEs que asocian bien una encefalopatía del desarrollo o epiléptica [ver pregunta siguiente], bien un deterioro neurológico progresivo [13].

Tabla 1. Síndromes epilépticos (SE) reconocidos por la ILAE en función de la edad de inicio.

<i>1a] SE de inicio en edad neonatal y primera infancia [hasta los 2 años]</i>		
Epilepsias de curso autolimitado	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED)	Síndromes con etiología específica
Epilepsia neonatal autolimitada	EED de la infancia temprana	EED por KCNQ2
Epilepsia familiar neonatal-infantil autolimitada	Epilepsia infantil con foco migratorio.	EED dependiente de piridoxina (ALDH7A1)
Epilepsia infantil autolimitada	Síndrome de Dravet	EED por déficit de piridoxamin fosfato (P5PD-EED)
Epilepsia genética con crisis febriles plus [GEFS+]	Síndrome de espasmos epilépticos infantiles	EED por CDKL5
Epilepsia mioclónica infantil		EED por PCDH19
		Síndrome por déficit del transportador de glucosa cerebral (GLUT1DS)
		Síndrome de Sturge-Weber
		Hamartoma hipotalámico con crisis gelásticas

1b] SE de inicio en la infancia [2-12 años]

Epilepsias focales autolimitadas	SE generalizados [probable base genética]	Encefalopatías epilépticas y/o del desarrollo
Epilepsia de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica	Epilepsia de ausencias infantiles	Síndrome de Doose o epilepsia con crisis mioclónicas y atónicas
Síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital de inicio temprano / epilepsia autolimitada con crisis autonómicas	Epilepsia con mioclonías palpebrales o Síndrome de Jeavons	Síndrome de Lennox-Gastaut
Epilepsia occipital idiopática de la infancia tipo Gastaut o epilepsia occipital de inicio tardío/ epilepsia occipital visual de la infancia	Epilepsia con ausencias mioclónicas o Síndrome de Bureau y Tassinari	Síndrome de POCS o punta-onda continua del sueño (subtipo= Síndrome de Landau-Kleffner)
Epilepsia occipital idiopática fotosensible		FIRES o síndrome epiléptico relacionado con infección febril
		HHE o síndrome epiléptico con hemiplejía-hemiconvulsión

1c] SE de inicio a edad variable

I) SE generalizados: EGI	II) SE focales	III) SE combinados (focal y generalizados)
Epilepsia mioclónica juvenil	Autolimitados	
	Epilepsia visual occipital de la infancia	
	Epilepsia de lóbulo occipital fotosensible	
Epilepsia ausencias juveniles	No autolimitados	
	Epilepsia de lóbulo temporal mesial familiar	
Epilepsia con CTCG sólo	Epilepsia con síntomas auditivos	Epilepsia con crisis inducidas por la lectura
IV) SE con EE y/o del desarrollo o con DC progresivo		
Deterioro seguro		Deterioro posible
FOCALES	COMBINADOS [generalizadas y focales]	FOCALES
FIRES [síndrome epiléptico en relación a infección febril]	Epilepsias mioclónicas progresivas	Epilepsia de lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal
Síndrome de Rasmussen		Epilepsia hipermotora relacionada con el sueño
		Epilepsia familiar focal con foco variable

Evidencia	Nivel
Entendemos por SE un conjunto de características clínicas y electroencefalográficas que suelen asociar un pronóstico, comorbilidades y respuesta a tratamiento determinados. Generalmente pueden ser debidos a un conjunto de causas que es necesario investigar	IV

Pregunta 1.7.- ¿Qué entendemos por encefalopatía epiléptica [EE] y encefalopatía del desarrollo (ED)?

Entendemos clásicamente por EE aquella regresión cognitiva que se debe exclusivamente a la aparición de actividad epileptiforme [AE] y/o CE frecuentes [pacientes sin afectación cognitiva significativa previa a la aparición de las CE o la AE]. En estos pacientes es importante un tratamiento agresivo de la AE, dado que existe la posibilidad de una recuperación cognitiva, aunque con frecuencia ésta no sea completa [18]. (Tabla 2)

El término ED, por el contrario, hace referencia a aquellos pacientes con retraso del desarrollo y/o déficit cognitivo debido a un proceso cerebral no progresivo previo en los cuales la aparición de actividad epileptiforme o crisis epilépticas no tiene influencia sobre el grado de afectación cognitiva. Aquí la actitud terapéutica es más conservadora. Se aconseja el tratamiento de las fases de aumento de CE dado que empeoran la calidad de vida y comprometen la seguridad del paciente, pero siempre volviendo posteriormente a su línea base de tratamiento. En esta, hay que evitar la politerapia y dosis elevadas de fármacos, dado que suelen ser deletéreos [18]. (Tabla 2)

Existen otros casos en los que la cognición y conducta del paciente están influenciadas tanto por la aparición de AE en EEG y/o crisis como por la causa subyacente a las mismas [con frecuencia, genética]. En 2017 la ILAE [19] propuso el término encefalopatía epiléptica y del desarrollo [EED] para hacer referencia a la situación de estos pacientes. En estos casos el tratamiento tiene que ser equilibrado. Por un lado, la presencia de CE y/o AE influye en la evolución cognitiva, pero dado que hay una causa subyacente, hemos de ser conscientes de las expectativas reales del paciente en función de la etiología y evitar los efectos adversos de un plan terapéutico demasiado agresivo [18](Tabla 2).

Tabla 2. Características de las encefalopatías epilépticas (EE), encefalopatías del desarrollo (ED) y encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) (DPM): desarrollo psicomotor; CC: cognitivo-conductual; CE: crisis epilépticas; AE: actividad epiléptica; tto: tratamiento; CV: calidad de vida.

	EE	ED	EED
DPM y situación CC previa	Normal	Alterado	Alterado o normal
Causa de la regresión CC	AE y/o CE frecuentes	Patología de base [generalmente estática]	Patología de base y AE frecuente
Tto de CE y AE	Enérgico	Suave [evitar efectos adversos]	Equilibrado, lograr objetivo sin sumar efectos adversos del tto
Objetivo del tto	Mejorar el resultado CC final	Mejorar CV y evitar accidentes por CE	Evitar empeoramiento CC por CE (ya afectados por patología de base)
Situación CC final	Depende del control de CE y AE, puede normalizarse aunque es frecuente que persista algún déficit	Depende de la patología de base, baja influencia por el control de CE y AE	Depende de ambos, la patología de base con influencia de las CE y AE
EEG	Patológico (lentificación actividad de fondo y AE frecuente) Puede normalizarse con el tto	Patológico en casos establecidos, no suele normalizar	Patológico en casos establecidos, no suele normalizar
Edad de inicio	Cualquier edad, con frecuencia en la infancia	Prenatal o justo tras el nacimiento	Cualquier edad, la mayoría en los primeros años de vida
Exploración física	Suele ser normal, puede haber hipotonía, en función del control de CE y AE	Puede ser normal o patológica a nivel sistémico o neurológico, marcadores neurocutáneos.	Puede ser normal o patológica a nivel sistémico o neurológico, marcadores neurocutáneos.

Evidencias	Nivel
En las encefalopatías epilépticas (EE) existe una regresión cognitivo-conductual causada por una AE o CE muy frecuente	III-IV
En las encefalopatías del desarrollo (ED) el déficit cognitivo está producido por la propia patología de base, sin mediar de forma significativa la AE o las CE	III-IV
En las encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED) tanto la patología de base como la AE y/o CE tienen influencia sobre la situación cognitivo-conductual final del paciente	III-IV

Pregunta 1.8.- ¿Qué entendemos por epileptogénesis y cuáles son los mecanismos implicados?

La epileptogénesis es un proceso patológico y complejo, a través del cual se desarrolla y evoluciona un cerebro o parte de él, caracterizado por la producción de crisis espontáneas. Éste es un proceso largo y multifactorial que consta de varias fases que se describen a continuación (figura 2).

Inicialmente, se produce el llamado “insulto cerebral” que desencadena el proceso y que puede ser genético o adquirido [ictus, infección, malformación, traumatismo craneoencefálico]. A continuación, hay una primera fase que comprende los cambios producidos en el cerebro hasta el desarrollo de la primera CE. Los mecanismos que se creen implicados en esta primera fase son la pérdida neuronal, la plasticidad neuronal, brotes neuríticos en las neuronas musgosas (“mossy fiber sprouting”) y la neurogénesis [20]. Todo esto va dando lugar a la creación de una red neuronal patológica o red epileptógena de mayor o menor extensión que presenta la característica de facilitar el desarrollo de CE espontáneas.

Las investigaciones llevadas a cabo demuestran que, después de que las primeras crisis ocurran, la epileptogénesis continúa, produciendo un cambio en la red epileptógena inicial que puede hacer evolucionar la epilepsia. Durante esta segunda fase se cree que cobran importancia los siguientes mecanismos: plasticidad de las células gliales, mal funcionamiento de la barrera hemato-encefálica, cambios en el transcriptoma y epigenéticos. Todos estos mecanismos están influenciados por las CE y su recurrencia, contribuyendo recíprocamente a que haya más CE y cerrando un círculo vicioso [20]. Esta evolución de la red epileptógena inicial podría ser también la responsable del empeoramiento de determinadas comorbilidades, como la afectación cognitiva, ya que una red neuronal patológica puede afectar al funcionamiento de la red neuronal que sustenta dicha función.

Los últimos avances han permitido en la última década un mayor conocimiento de los mecanismos [20] involucrados en la epileptogénesis. Esto ha incluido una mejor comprensión de las causas y consecuencias de la plasticidad maladaptativa de redes y neuronas, así como el papel que juegan células no neuronales, como las células de la glía, las células inmunitarias y de la microvasculatura. Muy recientemente se ha sugerido, incluso, un posible papel de la microbiota intestinal en este proceso.

El reconocimiento de las citadas fases frente la antigua creencia de que el proceso finalizaba al presentarse la primera crisis es importante, ya que abre la ventana a una serie de tratamientos antiepilépticos o antiepileptogénicos [no anticrisis] tras el diagnóstico de la epilepsia. Realizar este tipo de tratamientos de forma previa a la presentación de la primera CE es más complejo, dado que requiere la identificación del proceso en fase preclínica. Para ello, sería preciso detectar una serie de marcadores que alerten de que la epileptogénesis se está produciendo. Para que éstos sean de utilidad

es preciso que sean fácilmente medibles en los pacientes en riesgo, es decir, aquéllos que han sufrido un “daño cerebral” que potencialmente pueda desencadenar la epileptogénesis.

Se han descrito varios biomarcadores de epileptogénesis, entre los que se encuentran [21]:

- **señales neurofisiológicas** detectables en un electroencefalograma (EEG): a destacar, en humanos, que las puntas interictales en scalp 72h postictus suponen un riesgo 3’8% mayor de tener epilepsia al año [22].
- **cambios anatómicos detectables** pruebas de neuroimagen (RM y PET cerebrales).
- **moléculas circulantes en sangre periférica**: posibles candidatos son los llamados microARN [pequeños fragmentos de ARN regulador, no codificante] y varias proteínas asociadas a inflamación o relacionadas con el daño de circuitos neuronales, bien a nivel neuronal, glial o por reorganización del espacio extracelular.
- **cambios de otras funciones cognitivas y detectables en test neuropsicológicos**: comportamentales, cognitivos, emocionales, sensoriales y ejecutivos.

Cada vez se utilizan más las técnicas de inteligencia artificial y machine learning en la búsqueda de indicios de epileptogénesis entre la gran magnitud de datos disponibles. Se ha propuesto que la interacción de datos neurofisiológicos, de imagen y analíticos en una escala que refleje el riesgo de estar sufriendo un proceso de epileptogénesis, podría suponer un biomarcador en sí con la sensibilidad y especificidad necesarias para ser clínicamente útil.

En cuanto al tratamiento anti epileptogénesis o modificador de la enfermedad, tanto en fases tempranas como tardías, continúa en desarrollo. No obstante, algunas de las estrategias ya se han llevado a la práctica y suponen buenos ejemplos de medicina de precisión, como pueden ser las terapias contra la neuroinflamación o la vía mTOR, así como las terapias contra auto-anticuerpos [20].

Evidencias	Nivel
La epileptogénesis es un proceso complejo en el que se han evidenciado diferentes fases con diferentes mecanismos implicados en cada una de ellas	II-III
Se han propuesto diferentes hallazgos (EEG, neuroimagen, sangre periférica, cognitivos...), tanto en modelos animales como en humanos, como potenciales biomarcadores para predecir en práctica clínica el riesgo de epileptogénesis tras un daño cerebral	II-III

Recomendaciones	Grado
No es preciso esperar a una segunda crisis epiléptica (CE) para diagnosticar a un paciente de epilepsia tras una primera CE si reúne características de un síndrome epiléptico (SE) determinado o si presenta actividad epileptiforme (AE) en el EEG o lesión epileptógena responsable de la epilepsia en la prueba de neuroimagen	R- SAdE
El reconocimiento electroclínico de un SE es de gran importancia, dado que permite dirigir el estudio etiológico, establecer un plan terapéutico y dar un pronóstico aproximado al paciente y la familia	R- SAdE
El diagnóstico de una encefalopatía epiléptica (EE) requiere de un tratamiento agresivo a fin de mejorar el pronóstico cognitivo-conductual de la enfermedad	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy [ILAE] and the International Bureau for Epilepsy [IBE]. *Epilepsia*. 2005;46[4]:470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51[4]:671–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55[4]:475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas , et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51[4]:676–85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
5. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, Chin R, Nardone R, Lattanzi S, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord*. 2022;24[1]:26–49. doi: 10.1684/epd.2021.1376.
6. Lillis KP, Staley KJ. Optogenetic dissection of ictogenesis: in search of a targeted anti-epileptic therapy. *J Neural Eng*. 2018;15[4]: 041001.doi: 10.1088/1741-2552/aab66a.
7. Lodish H, Berk A, Kaiser C. *Biología Celular y Molecular*. 7th ed. Editorial Médica Panamericana, editor. Buenos Aires: Panamericana; 2016.
8. Chvojka J, Kudlacek J, Chang WC, Novak O, Tomaska F, Otahal J, et al. The role of interictal discharges in ictogenesis - A dynamical perspective. *Epilepsy Behav*. 2021;121[Pt B]. 106591.doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106591.
9. Bröer S, Pauletti A. Microglia and infiltrating macrophages in ictogenesis and epileptogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2024;17: 1404022.doi: 10.3389/fnmol.2024.1404022
10. Lau LA, Staley KJ, Lillis KP. In vitro ictogenesis is stochastic at the single neuron level. *Brain*. 2022;145[2]:531–41. doi: 10.1093/brain/awab312.
11. Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, Hagmann P. Structural connectomics in brain diseases. *Neuroimage*. 2013;80:515–26. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.056.
12. Van Diessen E, Diederer SJH, Braun KPJ, Jansen FE, Stam CJ. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia*. 2013;54[11]:1855–65. doi: 10.1111/epi.12350.
13. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022;63[6]:1330–2. doi: 10.1111/epi.17262.
14. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63[6]:1349–97. doi: 10.1111/epi.17239.
15. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63[6]:1398–442. doi: 10.1111/epi.17241.
16. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63[6]:1443–74. doi: 10.1111/epi.17240.

17. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63[6]:1475–99. doi: 10.1111/epi.17236
18. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord*. 2021;23[1]:40–52. doi: 10.1684/epd.2021.1244.
19. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58[4]:512–21. doi: 10.1111/epi.13709
20. Vezzani A, Scharfman HE. Epileptogenesis: Molecular Mechanisms and Treatments. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th edition. New York: Oxford University Press; 2024. Introduction to Section 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609883/> doi: 10.1093/med/9780197549469.003.003.
21. Vezzani A, Henshall D. Biomarkers of Epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th edition. New York: Oxford University Press; 2024. Introduction to Section 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609883/> doi: 10.1093/med/9780197549469.003.003.
22. Kamintsky L, Milikovsky DZ, Friedman A. EEG Biomarkers of Epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th edition. New York: Oxford University Press; 2024. Chapter 36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609883/> doi: 10.1093/med/9780197549469.003.003.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

2

Clasificación de las Crisis Epilépticas, Epilepsias y Síndromes Epilépticos

AUTORES:

- *María Muñoz Cabeza*
- *Marco Tulio Medina Hernández*

REVISORES:

- *Juan José Poza Aldea*
- *Pablo Quiroga Subirana*

Pregunta 2.1.- ¿Por qué es útil una clasificación de crisis epilépticas y de la epilepsia?

La epilepsia es una enfermedad heterogénea, que comprende un amplio espectro de trastornos neurológicos con semiología, etiología, evolución, tratamiento y pronóstico diferentes. Una correcta clasificación, es fundamental por varias razones:

- Proporciona un marco para comprender el tipo o tipos de crisis que padece un paciente, otros tipos que son más probables que presente, los posibles desencadenantes de éstas y el pronóstico.
- Nos permite informar sobre el riesgo de comorbilidades (p. ej., psiquiátricas, cognitivas) y mortalidad, incluido el SUDEP.
- Nos orienta en la elección de los medicamentos anticrisis (MAC) más adecuados y de las posibles terapias quirúrgicas.

Asimismo, una clasificación universal no solo facilita la comunicación a nivel clínico, sino también en el ámbito de la investigación [1,2]. Además, es fundamental que se actualice, para que pueda incorporar los avances científicos y epidemiológicos. La búsqueda de la mejora en este campo ha supuesto un gran reto tanto para la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como para la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Pregunta 2.2.- ¿Cómo ha evolucionado esta clasificación a lo largo de la historia?

Históricamente, la clasificación de la epilepsia ha experimentado una transformación significativa, pasando de explicaciones sobrenaturales a una comprensión más empírica y científicamente fundamentada. Esta afirmación pone de manifiesto el persistente esfuerzo humano por comprender y clasificar esta intrincada afección neurológica. Las primeras clasificaciones se basaban inicialmente en creencias supersticiosas e ideas humorales. Sin embargo, los avances realizados por personalidades influyentes como Hipócrates, Galeno y Jackson han desempeñado un papel importante en el desarrollo de los sistemas de clasificación modernos [3]. Gastaut, entre 1970 y 1980, bajo el auspicio de la comisión para clasificación y terminología de la ILAE, inició la primera clasificación de las epilepsias, CE y síndromes [4]. Esto supuso un gran hito conceptual al introducir los conceptos de epilepsias idiopáticas,

criptogénicas, sintomáticas y síndromes epilépticos entre otros. Sin embargo, estas clasificaciones de 1981 y 1989 fueron objeto de debate por falta de evidencia epidemiológica, ausencia de clasificación semiológica y el papel del EEG con respecto a técnicas novedosas como la RM [5]. Posteriormente, la ILAE creó en 1997 un grupo de trabajo, constituido por expertos en epilepsia, con el fin de corregir los problemas de clasificaciones anteriores y, en 2001, se publicó la primera versión, en la que proponían el uso de un esquema multiaxial, señalando que ninguna clasificación sería aceptada universalmente. Las CE y síndromes se clasificaron y categorizaron de forma individual según un sistema con terminología estandarizada y suficientemente flexible para tener en cuenta los siguientes aspectos dinámicos del diagnóstico de epilepsia (Tabla 2.1) [6]. A continuación, en 2006 y 2010, se publicaron actualizaciones de los síndromes epilépticos basados principalmente en avances científicos y clínicos, al tiempo que se simplificó la terminología (Tablas 2.1, 2.2) [7].

Dos aspectos fundamentales de esta evolución, son la integración de las técnicas de neuroimagen y el avance de la genética en el estudio de la epilepsia. Los descubrimientos genéticos no sólo han desentrañado los fundamentos moleculares de diversos síndromes epilépticos, sino que también han aportado valiosos conocimientos diagnósticos y pronósticos. Asimismo, destacamos el potencial transformador de la inteligencia artificial en esta clasificación. Estas tecnologías prometen automatizar el análisis de datos genéticos y de neuroimagen complejos, ofreciendo una mayor precisión y eficiencia en el diagnóstico y la clasificación de la epilepsia [3].

Tabla 2.1. Clasificación de crisis epilépticas de 2010 modificada

Crisis generalizadas:

- Tónico-clónicas
- Ausencias típicas
- Ausencias atípicas
- Ausencias con características especiales: mioclonías o mioclonías palpebrales
- Mioclonías, atónicas o tónicas

Crisis focales

Origen desconocido

Espasmos epilépticos

Tabla 2.2.- Cambios en terminología y conceptos en la clasificación de crisis epilépticas 2010 respecto a clasificaciones previas.

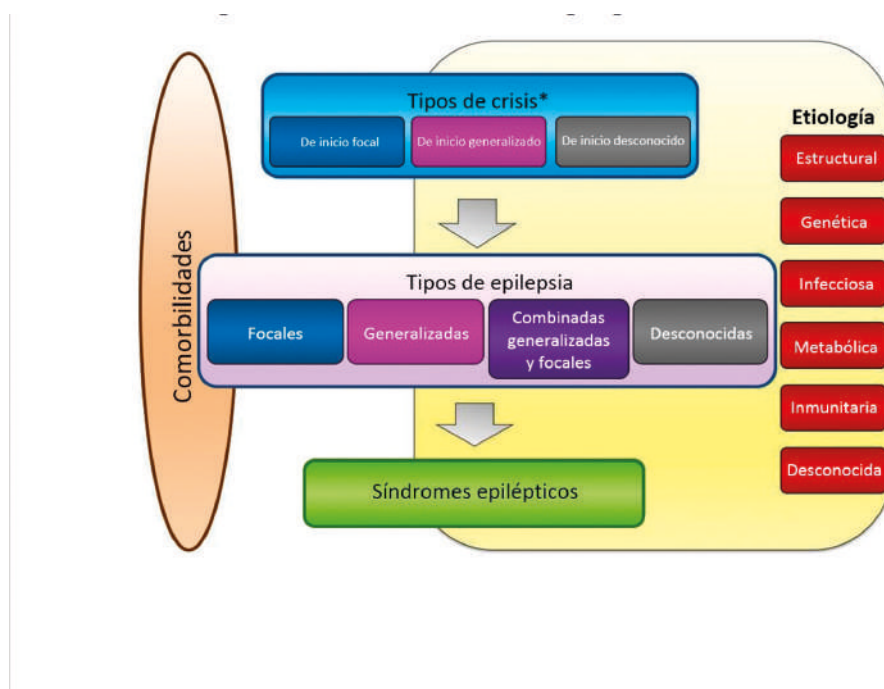
Anterior terminología	Nueva terminología y concepto
Etiología	
Idiopático	Genético: alteración genética contribuye directamente a la epilepsia
Sintomático	Estructural – metabólico
Criptogénico	De causa desconocida (puede ser genético, metabólico o estructural)
Crisis epiléptica	
Generalizadas: afectación inicial bihemisférica	Generalizadas: rápida propagación bilateral de redes
Parcial: activación de red neuronal limitada a una parte del hemisferio	Focal: origen en una red limitada a un hemisferio
Espasmos	Espasmos de origen desconocido, sin suficientes datos para saber origen focal o generalizado
Compleja, parcial simple, secundariamente generalizada	Términos descartados, descripción precisa de semiología
Epilepsias	
Generalizadas: epilepsia con crisis generalizadas	En desuso
Focal: epilepsia con crisis focales	En desuso

Pregunta 2.3.- ¿Cuál es el esquema de clasificación que propone la ILAE en la actualidad?

La clasificación más aceptada en la actualidad es la propuesta por la ILAE en 2017 [1,8]. En la última clasificación internacional de las enfermedades (ICD-11), la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado muchos de los conceptos incorporados en esta clasificación [9]. La ILAE propone una clasificación del fenómeno epiléptico en tres niveles (tipo de CE, tipo de epilepsia y síndrome epiléptico) y plantea un cuarto eje en paralelo que hace referencia a la etiología, a la vez que resalta la importancia de las comorbilidades (Figura 2.1). Este enfoque reconoce la amplia diferencia de recursos en todo el mundo, además de facilitar el uso por parte del médico, que podrá avanzar en el diagnóstico según los recursos disponibles en su medio. Idealmente, se procurará establecer un diagnóstico en los tres niveles, así como la etiología de la epilepsia.

Figura 2.1. Clasificación de las epilepsias de la ILAE 2017.

Fuente: www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationEpilepsies-Scheffer2017-Spanish.pdf



Pregunta 2.4.- ¿Cómo se clasifican las crisis epilépticas? Primer nivel de clasificación.

El primer nivel de clasificación propuesto por la ILAE en 2017 es el de las CE. Este nivel requiere que el médico identifique que el paciente ha tenido una CE en lugar de otro tipo de evento paroxístico, y luego establecer el tipo de crisis [1,10].

La clasificación de las crisis comienza con la determinación de si las manifestaciones iniciales son focales o generalizadas. Cuando no se tiene información suficiente o el inicio es indetectable, las CE se clasifican como de inicio desconocido.

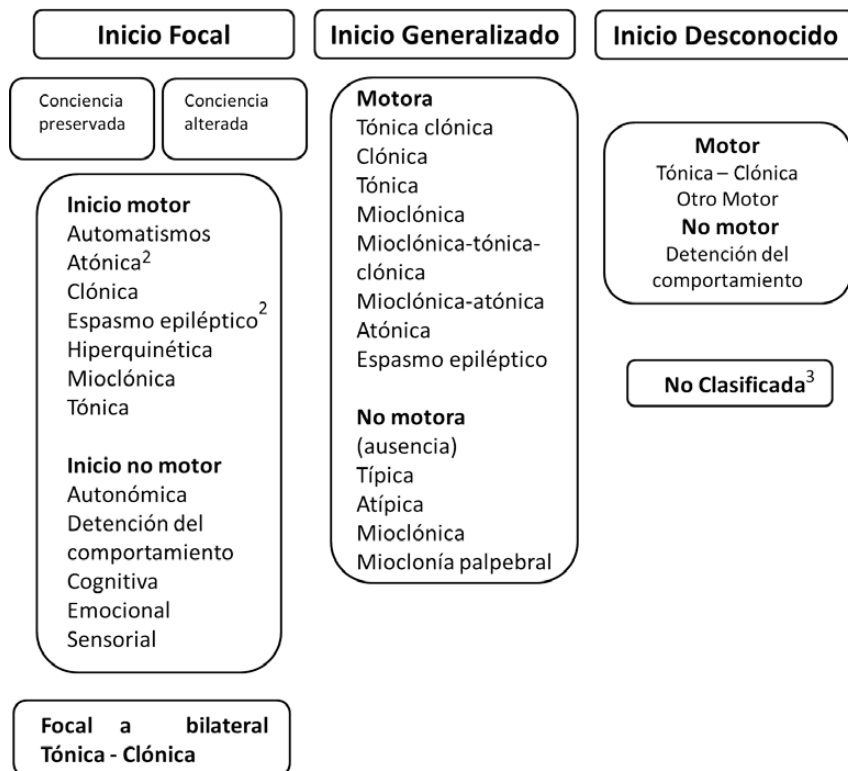
En las CE focales es muy recomendable determinar si existe o no alteración de la consciencia. Una CE focal con consciencia preservada corresponde al término “crisis parcial simple” de la Clasificación de la ILAE de 1981 y una CE focal con consciencia alterada corresponde al término anterior “crisis parcial compleja”, términos que han desaparecido, junto a “secundariamente generalizado”, ya que eran difíciles de definir pragmáticamente y a menudo se utilizaban de forma incorrecta [1,10]. Asimismo, en las CE generalizadas se entiende que la consciencia está alterada, por lo que no es preciso especificarlo. Éstas se dividen a su vez en crisis motoras y no motoras (ausencia).

Por otro lado, las CE de inicio focal que evolucionan a generalizadas se clasifican como focales con evolución a bilateral tónico-clónica (antiguamente “secundariamente generalizadas”).

Las CE deben clasificarse también desde un punto de vista semiológico. En este sentido se diferencia entre aquéllas con signos motores o con signos no motores. Si ambos están presentes al inicio de la CE, los signos motores generalmente dominarán en la denominación de la CE, a menos que los signos y síntomas no motores sean más prominentes que los motores, por ejemplo, sensoriales (Figura 2.2).

Figura 2.2. Clasificación operacional de las crisis epilépticas, versión extendida ILAE 2017.

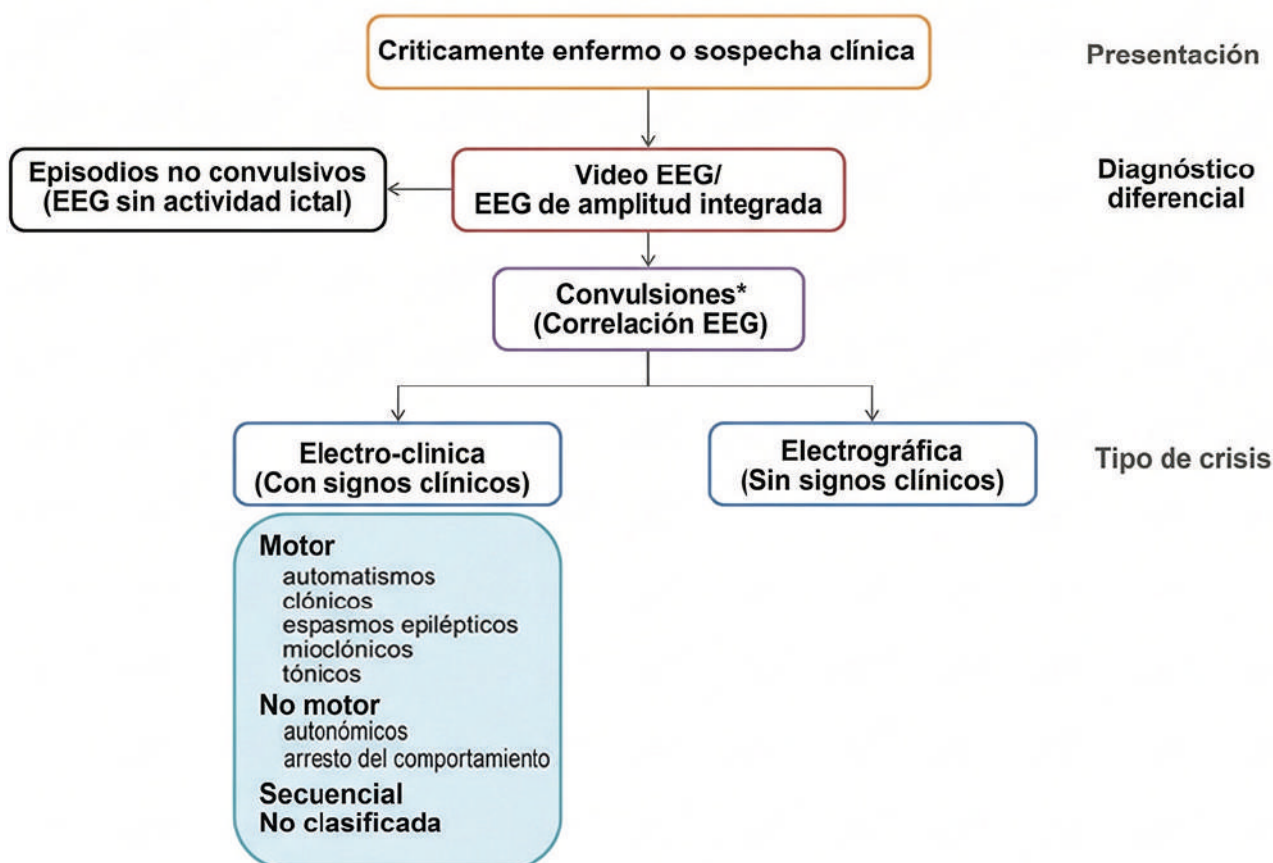
Fuente: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Spanish-Traduccion-Fisher-Seizure-types.pdf>



En 2021, la ILAE presenta una nueva clasificación y marco para las crisis epilépticas en el período neonatal [11]. En ésta, se enfatiza el papel clave del EEG para el diagnóstico de crisis epilépticas en este grupo de edad; que las crisis epilépticas pueden ocurrir con o sin manifestaciones clínicas (solo electroencefalográficas); y que se ha demostrado que los recién nacidos tienen crisis de inicio focal exclusivamente, por lo que no es necesaria una división en focal y generalizada. Asimismo, aunque las crisis epilépticas neonatales pueden presentarse con una variedad de signos clínicos, en la mayoría de los casos se puede determinar una sola característica predominante [11,12] (Figura 2.3).

Figura 2.3. Algoritmo diagnóstico de las crisis epilépticas en el período neonatal, incluida la clasificación de las crisis epilépticas.

Fuente: <https://www.ilae.org/files/dmfile/crisis-neonatales---es---neonatal-seizure-classification.pdf>



Pregunta 2.5.- ¿Qué es una clasificación semiológica y cuál es su utilidad?

Es aquella clasificación basada exclusivamente en manifestaciones clínicas, sin tener en cuenta hallazgos de pruebas complementarias como el EEG. Aporta una perspectiva anatomo-funcional de las crisis epilépticas y es de gran utilidad en cirugía de la epilepsia, ya que ayuda a localizar la zona epileptógena. En general, se consideran relevantes todos los datos semiológicos, incluidos los aportados por el paciente (auras o sensaciones subjetivas) [13,14]. La ILAE dispone de un glosario de términos y descriptores semiológicos que favorece el uso de una terminología homogénea [13] Tabla 2:3.

Tabla 2.3: Glosario de descriptores del comportamiento durante o después de una crisis epiléptica. Clasificación de la ILAE 2027 (13).

Cognitivo	Acalculia	Automatismos	Agresión
	Afasia		Parpadeo
	Alteración atención		Cabeceo
	Ya visto o jamás visto		Manual
	Disociación		Oro-facial
	Disfasia		Pedaleo
	Alucinaciones		Balanceo pélvico
	Ilusiones		Perseveración
	Alteración memoria		Huida
	Negación		Sexual
	Pensamiento forzado		Desvestirse
	Alteración respuesta		Vocalización/discurso
			Errabundismo
Emocional o afectivo	Agitación	Motor	Disartria
	Enfado		Disfonía
	Ansiedad		Esgrimista
	Llanto		Descoordinación
	Miedo		Marcha jacksoniana
	Risa (gelástica)		Parálisis
	Paranoia		Paresia
	Placentera		Versiva
Autonómica	Asistolia	Sensitivo	Auditivo
	Bradicardia		Gustativo
	Erección		Frio/calor
	Enrojecimiento facial		Olfativo
	Gastrointestinal		Somato sensitivo
	Hiper/hipo ventilación		Vestibular
	Nauseas vomito		visual
	Palidez	Lateralización	Izquierda
	Palpitaciones		Derecha
	Piloerección		Bilateral
	Cambios respiratorios		
	Taquicardia		

Pregunta 2.6.- ¿Cómo se clasifica la epilepsia? Segundo nivel de clasificación.

La clasificación de la ILAE de 2017 mantiene los términos de la clasificación anterior de epilepsia generalizada y focal, pero reconoce que no todas las epilepsias se pueden dicotomizar en estas dos categorías [10]. Por lo tanto, se añadieron dos categorías adicionales: epilepsia combinada focal y generalizada y epilepsia de tipo desconocido.

Epilepsia generalizada: el diagnóstico de este tipo de epilepsia se basa en la presentación clínica de CE de tipo generalizado (ausencias, mioclonías, CE tónicas, atónicas y tónico-clónicas) que pueden combinarse entre sí y el hallazgo de descargas típicas en el EEG (punta-onda generalizada). Se considera que la epilepsia es generalizada si todas las crisis se originan en algún punto dentro de redes distribuidas bilateralmente, que pueden ser estructuras subcorticales o corticales, y con frecuencia ambas. Aquellos pacientes con CE generalizadas tónico-clónicas y EEG normal deben presentar al menos otro tipo de CE generalizadas (sacudidas mioclónicas, por ejemplo) o historia familiar sugestiva de este tipo de epilepsia.

Epilepsia focal: se presenta con CE focales de cualquier tipo. Las crisis se originan en redes limitadas a un hemisferio. Se incluyen aquí tanto las epilepsias que se presentan con un único tipo de CE focal como aquéllas con CE multifocales o hemisféricas. Aunque las descargas epileptiformes focales son típicas y suponen un apoyo, el diagnóstico es clínico.

Epilepsia combinada focal y generalizada: utilizamos este término para epilepsias que se presentan tanto con CE focales como generalizadas. Esta categoría incluye varias EED, como el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet. El diagnóstico es clínico apoyado en hallazgos EEG. El EEG interictal puede mostrar descargas tanto generalizadas como focales/multifocales, o bien pueden estar ausentes las descargas epileptiformes, por lo que no son esenciales para el diagnóstico.

Epilepsia de tipo desconocido: puede clasificarse como desconocida cuando no se dispone de suficiente información para clasificar la epilepsia del paciente dentro de alguna de las categorías mencionadas anteriormente. Por ejemplo, cuando desconocemos el inicio de la CE y los estudios de EEG son normales, es probable desconozcamos el tipo de epilepsia.

Tabla 2.4.- Clasificación de epilepsia (CE: Crisis epiléptica; P-O: Punta-onda; DEI: Descargas epileptiformes intercríticas; EEG: Electroencefalograma).

Tipo de epilepsia	Clínica	EEG	Diagnóstico
Generalizada	CE generalizadas (puede asociar varios tipos)	P-O generalizada- Polipunta y polipunta-onda generalizada	Clínico + alteraciones típicas en EEG Clínico sin alteración EEG (debe asociar varios tipos de CE generalizadas o historia familiar congruente)
Focal	CE focales (uni- o multi-focales o hemisféricas)	DEI focales	Clínico +/- alteraciones en EEG
Focal y generalizada	CE focales y generalizadas	P-O generalizada y DEI focales	Clínico +/- alteraciones en EEG
Desconocida	Desconocidas o de inicio desconocido	No disponible o normal	Clínico y EEG (falta de datos útiles)

Pregunta 2.7.- ¿Qué son los síndromes epilépticos? Tercer nivel de clasificación

De acuerdo con la ILAE (2022), un síndrome epiléptico es el conjunto característico de manifestaciones clínicas y electroencefalográficas, a menudo respaldadas por hallazgos etiológicos específicos. El diagnóstico de un síndrome en una persona con epilepsia suele tener implicaciones pronósticas y terapéuticas [15]. Los síndromes se pueden subdividir en aquellos con: [1] crisis de inicio generalizado, [2] crisis de inicio focal, [3] Crisis de inicio generalizado y focal, y [4] encefalopatías del desarrollo o encefalopatías epilépticas así como epilepsias con deterioro neurológico progresivo. Los síndromes también se dividen según la edad de inicio.

Dentro de los síndromes epilépticos con crisis de inicio generalizado se encuentran la epilepsia mioclónica juvenil, la epilepsia de ausencias en la niñez, epilepsia de ausencias juveniles y epilepsia con crisis tónico-clónicas solamente.

En los síndromes epilépticos con crisis focales la forma más frecuente la representa la epilepsia de puntas centro-temporales. En las encefalopatías epilépticas la actividad epiléptica en sí misma es un factor importante en el deterioro cognitivo y conductual, tal como ocurre en el síndrome de Lennox-Gastaut o el Síndrome de Dravet.

Pregunta 2.8.- ¿Cuál es la clasificación etiológica? Cuarto nivel de clasificación

En el 2017 la ILAE planteó una nueva clasificación etiológica de las epilepsias, apoyada por la Clasificación internacional de Enfermedades (ICD-11), que incluyen las siguientes causas: 1) Estructural; 2) Genética; 3) Infecciosa; 4) Metabólica; 5) Inmune y 6) desconocida [1, 16]. Dentro de las causas estructurales se encuentran las epilepsias secundarias a enfermedad cerebrovascular, postraumáticas, malformaciones cerebrales, etc. En las causas genéticas se han descubierto mutaciones patogénicas en diferentes tipos de epilepsias como, por ejemplo: la enfermedad de Lafora (EPM2A y EPM2B), la epilepsia mioclónica juvenil (EFHC1) o en la epilepsia de ausencias de la niñez (GABRB3) [17-19]. Entre las causas infecciosas más frecuentes se encuentra la Neurocisticercosis [20]. En las epilepsias inmunes, están las asociadas a anticuerpos contra los receptores NMDA o LGI1 [21]. Las causas metabólicas que producen epilepsia incluyen trastornos metabólicos adquiridos y hereditarios (errores congénitos del metabolismo).

Los ítems de clasificación no son excluyentes. Por ejemplo, la esclerosis tuberosa puede causar una epilepsia de causa genética, pero con lesiones estructurales. Lo mismo ocurre con mutaciones en otros genes relacionados con la vía mTOR, como DEPDC5. Muchas de las epilepsias de causa metabólica son también genéticas, provocadas por mutaciones en genes implicados en vías metabólicas.

Pregunta 2.9.- ¿Existen críticas a la clasificación propuesta por la ILAE?

Se han publicado críticas a la propuesta de la ILAE señalando las siguientes deficiencias: [1] Mezcla de términos semiológicos con los de zona epileptogénica; [2] la terminología simple y ampliamente aceptada ha sido reemplazada por terminología compleja que contiene menos información; [3] la evolución de las crisis no se describe en detalle; [4] En la clasificación basada en cuatro niveles, el nivel dos (categoría de epilepsia) se superpone casi al 100% con el nivel diagnóstico uno (tipo de crisis); y [5] el diseño de diferentes clasificaciones para recién nacidos, adultos y pacientes en estado epiléptico es confuso. Los críticos han enfatizado la importancia de validar las nuevas clasificaciones de la ILAE [22].

Recomendación	Grado
Documentar, siempre que sea posible, el diagnóstico en los tres niveles (tipo de crisis, tipo de epilepsia y síndrome) y determinar la etiología, registrando comorbilidades relevantes, siguiendo el marco ILAE 2017	R-SAdE
Utilizar terminología estandarizada y evitar términos en desuso (p. ej., “crisis parcial simple/complicada”, “secundariamente generalizada”), reemplazándolos por la nomenclatura ILAE vigente	R-SAdE
En el periodo neonatal, aplicar el marco específico propuesto por la ILAE (2021), priorizando la confirmación electroencefalográfica cuando sea posible	R-SAdE
Actualizar de forma periódica la clasificación utilizada en práctica clínica e investigación, incorporando revisiones ILAE e ICD-11 cuando proceda	R-SAdE

<

>

BIBLIOGRAFÍA

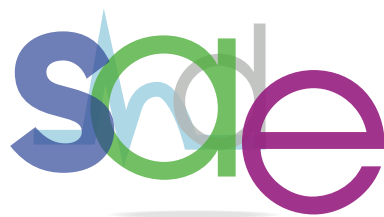
1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Sep;52 Suppl 7:2–26.
3. Abdelsamad A, Kachhadia MP, Hassan T, Kumar L, Khan F, Kar I, et al. Charting the Progress of Epilepsy Classification: Navigating a Shifting Landscape. *Cureus*. 2023;15(10).
4. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1970 Mar;11(1):102–13.
5. Everitt AD, Sander JW. Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. *Eur Neurol*. 1999 Jul;42(1):1–10.
6. Engel JJ. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796–803.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676–85.
8. Katyal R. Classification and Diagnosis of Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2025 Feb;31(1):14–37.
9. No Title (Internet). World Health Organization. International Classification of Diseases 11 version (ICD-11). (cited 2025 Feb 14). Available from: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
11. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615–28.
12. Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L. Ictal electroencephalograms in neonatal seizures: characteristics and associations. *Pediatr Neurol*. 2011 Jul;45(1):11–6.
13. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord*. 2022;24(3):447–95.
14. Wu S, Nordli DR. Motor seizure semiology. *Handb Clin Neurol*. 2023;196:295–304.
15. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333–134.
16. Bergen DC, Beghi E, Medina MT. Revising the ICD-10 codes for epilepsy and seizures. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 2:3–5.
17. Serratosa JM, Gómez-Garre P, Gallardo ME, et al. A novel protein tyrosine phosphatase gene is mutated in progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type (EPM2). *Hum Mol Genet*. 1999;8(2):345–352.
18. Bailey JN, Patterson C, de Nijs L, et al. EFHC1 variants in juvenile myoclonic epilepsy: reanalysis according to NHGRI and ACMG guidelines for assigning disease causality. *Genet Med*. 2017;19(2):144–156.

19. Tanaka M, Olsen RW, Medina MT, et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2008;82(6):1249-1261.
20. Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch Intern Med.* 1990;150(2):325-327.
21. Steriade, C., et al (2020). Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune . encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 61(7), 1341–1351.
22. Lüders H, Akamatsu N, Amina S, et al. Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia.* 2019;60(6):1032-1039.

<

>





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

3

Etiologías de la epilepsia

AUTORES:

- Antonio Molina Carballo
- Francisco Manuel Sánchez Caballero

REVISORES:

- Juan Carlos Reséndiz Aparicio
- Pablo Quiroga Subirana

Introducción

El avance tecnológico de las últimas décadas —en neuroimagen (incluido el tensor de difusión), genómica y proteómica (secuenciación masiva de nueva generación), identificación de nuevos autoanticuerpos y patógenos, e irrupción de la inteligencia artificial (IA) para el análisis de grandes volúmenes de datos (p. ej., registros electroencefalográficos)— ha impulsado de forma notable el conocimiento sobre la patogenia y el manejo de la epilepsia.

A pesar de ello, seguimos sin conocer con exactitud todas las etiologías y los mecanismos que determinan que un paciente presente crisis epilépticas (CE). En la actualidad, en muchos casos solo podemos ofrecer un control sintomático de las CE y de sus comorbilidades, sin lograr la curación; no obstante, cada vez estamos más cerca de un abordaje etiológico en un número creciente de entidades.

Conocer la etiología es esencial no solo para el diagnóstico, sino también para orientar un manejo de precisión, estimar el pronóstico y ofrecer consejo genético.

Pregunta 3.1.- ¿Cómo se origina la epilepsia?

El mecanismo fisiopatológico aceptado implica un desequilibrio entre la excitación y la inhibición de la neurotransmisión, con afectación de la interacción neuroglial, que conduce a una hiperexcitabilidad neuronal sincrona, excesiva y anómala, con propagación a través de circuitos y redes neuronales.

A nivel molecular, esto puede reflejarse en la internalización y redistribución de receptores (incluida su recolocación fuera de la sinapsis), antagonismo o interferencia en el flujo de la neurotransmisión, y cambios en canales iónicos que mantienen la estabilidad del gradiente electroquímico de la membrana neuronal, entre otros mecanismos.

Para el desarrollo de la epilepsia es necesaria una cascada de eventos de distinta índole que interactúan entre sí y, con la cronicidad, favorecen cambios de expresión génica, neurogénesis y angiogénesis. La respuesta inflamatoria (p. ej., mediada por citocinas como IL-1 e IL-6) puede perpetuar la neuroinflamación (epileptogénesis mediada por inflamación), con alteración en la liberación, recaptación y transporte de neurotransmisores (especialmente glutamato —excitador— y GABA —inhibidor—), estrés oxidativo y, en fases evolucionadas, degeneración y muerte neuronal.

La alteración o disfunción de cualquier elemento del sistema nervioso central puede contribuir, directa o indirectamente, a la epilepsia. Por ello, además de las neuronas, es necesario considerar otros actores, como la glía, el sistema glinfático, los constituyentes de la barrera hematoencefálica y el sistema inmunitario (tanto innato como adaptativo).

Pregunta 3.2.- ¿Qué canalopatías se relacionan con la epilepsia?

Canal o receptor	Función	Genes codificadores implicados en epilepsia
Canal de sodio	Inicio y propagación de potencial de acción	SCN1A, SCN2A y SCN8A
Canal de potasio	Retornar al estado de reposo	KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCNA1, KCNA2 y KCNA6
Canal de calcio	Regular potencial de acción, liberación de neurotransmisores y plasticidad sináptica	CACNA1A, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNA1H y CACNA1G
Receptor de acetilcolina	Regula excitabilidad y tono cortical	CHRNA2, CHRNA4 y CHRNB2
Receptor GABA	Principal inhibidor cerebral	GABRG2
Receptor de glutamato	Mediar la transmisión excitadora y la plasticidad sináptica	GRIN2A
Bomba ATPasa de sodio y potasio	Mantener potencial de membrana en reposo	ATP1A1, ATP1A2 y ATP1A3
Canales HCN	Modular excitabilidad intrínseca y sináptica de las neuronas piramidales e interneuronas	HCN1 y HCN2
Canales de cloro	Controlar potencial de membrana y excitabilidad neuronal	CLCN3 y CLCN4
Canales TRP	Modular potencial de membrana y transmisión sináptica	TRPM3

Pregunta 3.3.- ¿Cuáles son las causas de epilepsia reconocidas por la ILAE?

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha actualizado en 2025 la clasificación de las crisis epilépticas [2]. En la clasificación previa (2017), la etiología se recogía como un eje específico [3]. Los criterios de definición y clasificación de los síndromes epilépticos se actualizaron posteriormente (2022) [7].

La primera consideración para clasificar la epilepsia es definir si el inicio es focal (origen en una región cerebral con posible propagación) o generalizado (inicio con afectación bilateral desde el comienzo), en función de la semiología y los hallazgos electroclínicos.

Desde 2017, las epilepsias se clasifican por etiología en seis categorías: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmune y de causa desconocida [3]. Posteriormente se incorporó la categoría neurodegenerativa por su relevancia creciente [3].

Algunas epilepsias pueden explicarse por más de una causa; por tanto, las etiologías no son excluyentes. Aun así, conviene reflejar la causa principal. Además, en muchos casos la susceptibilidad genética puede modular la respuesta a lesiones epileptógenas (por ejemplo, ante lesiones estructurales similares).

Tabla 1. Clasificación de epilepsia por causa según ILAE

Genética
Estructural
Metabólica
Infecciosa
Inmune
Neurodegenerativa
Desconocida

1. **Genética:** mutaciones monogénicas, heredadas o de novo, causantes de un fenotipo con epilepsia; canalopatías; cromosomopatías, etc.

Esta es la causa determinada, bien por la identificación de una alteración genética descrita como causa de epilepsia, o bien, como presunta en casos de antecedentes familiares que la apoyen.

Se estima que la mayoría de los casos de epilepsia que permanecen inexplicados tienen una etiología genética, ya sea como causa principal o modulando la susceptibilidad a las lesiones epileptógenas.

En 2023 se recopilieron los genes incluidos en los paneles de epilepsia de sus cuatro proveedores habituales, identificando 926 genes conocidos de epilepsia monogénica [4], de los cuales 825 genes estaban asociados con encefalopatías epilépticas del desarrollo (EED). En otra publicación se han incluido más de 1.000 genes en la base de datos de acceso público: github.com/bahlolab/genes4epilepsy, que se actualiza regularmente.

Las epilepsias genéticas son de inicio habitual en las primeras etapas de la vida, y afectan a más del 0,4% de la población general; constituyendo el 30% de todas las epilepsias. Se estima que hasta el 40% de los pacientes con epilepsia grave tienen una etiología de un solo gen. Es más probable la etiología genética si hay antecedentes familiares manifiestos de epilepsia o si la epilepsia se inicia en edades muy tempranas.

Recientes metaanálisis de todo el genoma han identificado múltiples loci de riesgo y genes asociados con la epilepsia, con diferentes arquitecturas genéticas entre epilepsias focales y generalizadas.

La mayor parte de causas genéticas aún desconocidas, pertenecen al grupo de epilepsias focales en pacientes con un desarrollo intelectual normal o levemente alterado, mientras que en los familiares de primer grado de pacientes con epilepsias generalizadas tiene un riesgo de presentarla de 5 a 10 veces mayor que la población general.

En adultos y ancianos con autismo o discapacidad intelectual y epilepsia, se identifican variantes patógenas en el 47,3%, siendo la secuenciación de un panel de epilepsias / exoma completo la técnica de mayor rendimiento. En consecuencia, el estudio genético se recomienda en pacientes con epilepsia y antecedentes familiares o con síntomas adicionales como discapacidad intelectual independientemente de la edad.

Dentro de las epilepsias genéticas, el principal grupo son las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) (28% del total), sin que la etiología pueda ser aclarada en muchas ocasiones, suponiéndose un origen genético o estructural desconocido. Sobre el 50 % de EED tienen ya una causa genética identificada con más de 400 genes implicados.

Clasificados dentro de las EED se encuentran síndromes como la EED con activación punta-onda durante el sueño (DEE-SWAS, acrónimo inglés) y la Encefalopatía epiléptica con activación punta-onda durante el sueño (EE-SWAS) con causa genética demostrada en un 34% de los casos.

Muchas epilepsias tienen herencia compleja con base poligenética y la secuenciación genética apoyada de la inteligencia artificial determinan zonas calientes variantes de la normalidad relacionados con epilepsia. En los síndromes epilépticos con múltiple afectación sistémica, dismorfismo facial y déficit intelectual debe descartarse las alteraciones cromosómicas como causa.

2. **Estructural:** lesión objetiva en neuroimagen que explique el foco epileptógeno (p. ej., esclerosis del lóbulo temporal, tumores, malformaciones vasculares, traumatismos, ictus isquémicos o hemorrágicos, displasias, etc.).

Los nuevos métodos de diagnóstico por neuroimagen y posprocesamiento han permitido detectar lesiones estructurales, no objetivadas previamente y consideradas como epilepsia “no lesional” de causa desconocida, y han permitido su tratamiento quirúrgico.

Al mismo tiempo, la secuenciación genómica ha evidenciado la base genética, sobre todo mosaicismos, de muchas malformaciones cerebrales epileptógenas. La integración de la neuroimagen avanzada y el análisis genético ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia, especialmente para casos complejos en pacientes jóvenes.

En cualquier grupo de edad hay que destacar la etiología tumoral, pues el 25–60% de pacientes con tumores cerebrales desarrollan epilepsia como síntoma inicial o posteriormente. De hecho, las CE pueden ser el síntoma de presentación de un tumor cerebral entre el 15 al 30% de los casos.

Los tumores de estirpe glial de crecimiento lento y de grado I-II según la clasificación de la OMS (gliomas de bajo grado) son probablemente más epileptógenos que los gliomas de alto grado de más rápido crecimiento (grados III y IV).

3. **Metabólica:** errores innatos determinados genéticamente y causas adquiridas (p. ej., defectos del transporte de glucosa, crisis dependientes de piridoxina, déficit de PNPO, deficiencia de biotinidasa, déficit de folato cerebral, enfermedades mitocondriales —MELAS, MERRF, variantes en POLG—, etc.). Los mecanismos implicados por esta causa consisten en fallo metabólico cerebral, deficiencia de cofactores y vitaminas necesarios para el metabolismo de los neurotransmisores, acumulación de toxinas o depósito de material nocivo, con interrupción en los sistemas de neurotransmisión. Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son una causa importante de encefalopatía de inicio temprano en lactantes, siendo la causa más frecuente de encefalopatía las enfermedades mitocondriales originadas por defectos en la cadena respiratoria mitocondrial. Se calcula sobre 200 trastornos metabólicos asociados a epilepsia.

4. **Infecciosa:** considerada una de las causas más frecuentes en áreas con alta prevalencia endémica de patógenos (p. ej., neurocisticercosis).
5. **Inmune:** mediada por autoanticuerpos y mecanismos autoinmunes (p. ej., anti-NMDA en fase aguda, anti-GAD o síndrome de Rasmussen), o por afectación indirecta del sistema nervioso central en enfermedades autoinmunes sistémicas (p. ej., lupus).
El riesgo de epilepsia es casi cuatro veces mayor en los pacientes con una enfermedad autoinmune, y el 17,5% de pacientes con epilepsia también padecen de una enfermedad autoinmune.
6. **Neurodegenerativa:** asociada a procesos degenerativos (p. ej., enfermedad de Alzheimer, especialmente formas familiares; síndrome de Down en edad avanzada; encefalopatías mioclónicas progresivas como la enfermedad de Lafora).
7. **Desconocida:** incluye los casos en los que no se identifica una causa con las herramientas disponibles, a la espera de avances diagnósticos.
Se considera que un 40 % de la epilepsia, tanto infantil como adulto pertenece a esta causa por filiar. La mayoría de causas desconocidas pertenecen al grupo de epilepsia focal con desarrollo cognitivo normal.

Claves

- Estudio genético no limitado a un solo grupo de edad
- Principalmente indicado el estudio genético en encefalopatías epilépticas, cuadros malformativos con déficit intelectual o del neurodesarrollo.
- La determinación de la causa de la epilepsia es muy importante para la aplicación precoz de un tratamiento en patologías como infecciosas, autoinmunes o metabólicas, y así evitar en lo posible la afectación del neurodesarrollo, secuelas graves cognitivas, trastornos del comportamiento, así como la evolución hacia la cronicidad y refractariedad en el control de CE, e incluso, la muerte.

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado
Es necesario llegar a un diagnóstico etiológico, incluyendo estudios genéticos independientemente de la edad, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que puede tener	IV (consenso/ experiencia clínica)	R-SAdE

Pregunta 3.4.- ¿La etiología de la epilepsia es la misma en todas las zonas geográficas y poblaciones?

En un país desarrollado europeo como Noruega la etiología de la epilepsia fue estructural en el 43%, genética en el 20% y desconocida en el 32%.

En un estudio retrospectivo observacional de pacientes con epilepsia en el sur de Cerdeña, durante el período entre 2003 y 2021, en los que tenían una edad menor o igual a 18 años, el porcentaje de etiología genética fue mayor (64,5%) que la estructural (26,7%).

En el Registro Multicéntrico de epilepsia 2021-2022 de 31 estados mexicanos, con una muestra predominantemente en edad pediátrica, la frecuencia de etiología fue estructural en 46,1% (con las malformaciones del desarrollo cortical y la encefalopatía hipóxico-isquémica como las más frecuentes), genética 12,9%, infecciosa 2,9%, metabólica 1,4%, inmune 0,9% y desconocida 40,9%. Sólo la neurocisticercosis representó el 1% de los casos. La frecuencia de etiología genética menor que en otras series, es muy posiblemente debido al menor acceso a pruebas genéticas [5].

También en América Latina y el Caribe la prevalencia constante desde 1990 estaba fuertemente vinculada a la neurocisticercosis, diagnosticada en el 17,37% de pacientes con epilepsia [6].

En un estudio de base poblacional la etiología estructural fue la más frecuente (54%), mientras que el 30% de los casos seguían siendo de etiología desconocida a pesar del empleo de la secuenciación del exoma completo (WES) y la secuenciación del genoma completo (WGS).

De todo ello se puede deducir que indudablemente la distribución de causas en distintas poblaciones depende de múltiples factores, tales como:

- Acceso a altas tecnologías (genómica, imagen, etc.) que conllevan al diagnóstico etiológico de entidades antes etiquetadas de causa desconocida.
- Políticas medioambientales y sanitarias: mayor control de la gestación y atención al parto con menor morbilidad perinatal, zonas endémicas de infestaciones como paludismo o cisticercosis.
- Edad poblacional con mayor envejecimiento en sociedades desarrolladas presenta causas distintas que en países con mayor población infantil y menor acceso a atención sanitaria, e incluso, a uso de medicamentos anticrisis (MAC).

Pregunta 3.5.- ¿Qué diferencias fundamentales existen entre las causas de la epilepsia en función de la edad?

Cada una de las categorías etiológicas se asocian con el inicio de la epilepsia en los diferentes grupos de edad. Distinguimos los siguientes: neonatos, lactantes (menor de 2 años), pre- y escolares (entre 2 y 12 años) [7], adolescente y adulto, y por último la senectud.

1. Etiologías en el periodo neonatal

La etiología de las CE neonatales incluye varias entidades como la encefalopatía neonatal, las lesiones cerebrales estructurales como la encefalopatía hipóxico-isquémica, el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, las alteraciones metabólicas y las infecciones, tanto sistémicas como del SNC.

Las lesiones estructurales del sistema nervioso central como causa de las CE son el trastorno neurológico más común en los neonatos. Por orden de frecuencia destacan [8]: la encefalopatía hipóxico-isquémica (35-45%), ictus (20-30%, sobre todo hemorrágicos).[3, 9].

En un estudio de CE neonatales en un centro hospitalario de tercer nivel del norte de Italia hubo en cambio una menor proporción de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) (23,4%) y en cambio una mayor tasa de contribución genética (26,2%).

La epilepsia genética neonatal no estructural es de causa genética autosómica dominante hasta en un 90 % causada por la variante patogénica en KCNQ2 en su mayoría [10].

Tabla 2. Etiología de la epilepsia en el periodo neonatal.

Encefalopatía hipóxico-isquémica	
Hemorragia intracraneal	Intraventricular
	Intracerebral
	Subdural
	Subaracnoidea
Infección del sistema nervioso central	Meningitis
	Encefalitis
	Intraútero (TORCH, Zika)
Metabólica	
Cromosomopatías / Microdeleciones-duplicaciones / Genopatías	
Malformaciones congénitas del sistema nervioso central	
Errores congénitos del metabolismo	
Crisis neonatales autolimitadas	
epilepsia familiar neonatal autolimitada	

2. Etiologías en el lactante

En esta etapa continúan destacando como entidades más frecuentes (Tabla 3) las epilepsias de causa estructural por daño perinatal y la patología malformativa de causa genética.

Tabla 3 Etiología de la epilepsia en el lactante.

Noxa pre/perinatal	
Malformaciones del sistema nervioso central: trastornos del desarrollo cortical	Displasia septo-óptica, Hemi-Megalencefalia, Displasia cortical focal, Lisencefalia, Heterotopia Hipoplasia cuerpo calloso, Esquizencefalia Síndromes neurocutáneos (v.g.: Complejo Esclerosis Tuberosa)
Errores congénitos del metabolismo	Déficit cerebral de: Folatos; Biotinidasa; Serina; BH4; Hiperinsulinismo con hiperamoniemia. Síndrome DEND. Hipoglucemia no cetósica,
Genéticas	Epilepsia focal maligna migratoria, KCNT1
	Epilepsia genética con crisis febriles plus (GEFS+)
	Epilepsia mioclónica del lactante (MEI)
	Epilepsia con crisis en clúster PCDH19
	Síndrome de Dravet
Genéticas / desconocidas	Epilepsia autolimitada del lactante (SeLIE)
	Epilepsia mioclónica autolimitada de la infancia
Estructural/genética / desconocida	Síndrome de espasmos epilépticos del lactante
	Síndrome de West
Síndromes de etiología específica	KCNQ2-DEE
	Dependiente de piridoxina (ALDH7A1-DEE (PD-DEE)
	Deficiencia de piridox(am)ina 5'-fosfato (PNPO)-DEE (PSPD-DEE)
	CDKL5-DEE
	Epilepsia con crisis en cluster PCDH19
	Síndrome de deficiencia de transporte de glucosa 1 (GLUT1DS)
	Síndrome de Sturge-Weber (SWS)
	Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico (GS-HH)

DEND: Diabetes neonatal, epilepsia y Retraso del desarrollo

Entre las epilepsias genéticas destacan la epilepsia focal infantil familiar (o no familiar) autolimitada, con herencia autosómica dominante y la epilepsia mioclónica autolimitada de la infancia.

En una cohorte prospectiva de inicio antes de los 12 meses de edad, la epilepsia autolimitada del lactante fue el segundo síndrome más frecuente debido a mutaciones del gen PRRT2 como causa monogénica en el 80% de los casos, después del síndrome de espasmos epilépticos infantiles.

Los síndromes específicos del este periodo de lactancia son los espasmos epilépticos infantiles y síndrome de West, crisis focales migratorias malignas del lactante y el síndrome de Dravet.

Aunque el síndrome de West es de etiología estructural en su mayoría (lesiones perinatales por encefalopatía hipóxico-isquémica, malformaciones del SNC o el complejo esclerosis tuberosa), se han descrito al menos dos docenas de genes relacionados.

Algunas de las etiologías genéticas más comúnmente reportadas incluyen trisomía 21 y variantes patógenas en genes como TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, KCNQ2, STXBP1 y SCN2A [11].

La encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE, acrónimo en inglés) se ha asociado con mutaciones en más de 60 genes.

En otro estudio de cohortes, específicamente espasmos infantiles con o sin hipsarritmia, la etiología más frecuente fue la adquirida-estructural (23,6%), seguida de la genética (15,4%) y congénita-estructural (7,0%). La encefalopatía hipóxico-isquémica (52,8%) fue la etiología estructural adquirida más frecuente.

El síndrome de Dravet, de origen genético, debido mayoritariamente a mutaciones con pérdida de función del gen del canal de sodio SCN1A (80%); y del SCN2A, en menor medida (ambas son subunidades del canal de sodio).

La epilepsia con crisis focales migratorias malignas del lactante (EIMFS, acrónimo en inglés con la mayoría de casos asociados a mutaciones de novo en el gen KCNT1.

En un estudio de cohorte epidemiológico nacional prospectivo para describir la incidencia y el espectro fenotípico de las epilepsias monogénicas más comunes en casos de epilepsia iniciada antes de los 36 meses de edad, y para estimar qué proporción son susceptibles de tratamiento de precisión, la PRRT2 fue la epilepsia monogénica más frecuente, seguida de la SCN1A, KCNQ2 y SLC2A1 [12].

En el periodo de lactante debutan la mayoría de los errores congénitos del metabolismo, como etiología específica en este grupo de edad, con CE resistentes con descompensación metabólica, siendo fundamental el diagnóstico e instauración precoz de tratamiento.

3. Etiologías en la edad preescolar y escolar

Las epilepsias más frecuentes son las focales de causa genética.

En este grupo de edad las etiologías varían según los estudios. En una población noruega, las causas estructurales perinatales fueron predominantes en las edades de 5 a 9 años, mientras que los trastornos del desarrollo fueron comunes en los niños de menores de 4 años. Un estudio realizado en Arabia Saudita en niños menores de 2 años encontró que las causas genéticas y estructurales son las más frecuentes después de la etiología desconocida.

En un estudio multiétnico poblacional realizado en Qatar, en la cohorte no neonatal, la etiología era desconocida en el 57% de los niños, mientras que las causas estructurales y genéticas representaron el 23% y el 11% de los casos, respectivamente.

Son específicas en esta edad las epilepsias focales autolimitadas de la infancia como la epilepsia infantil con puntas centrotemporales y las del lóbulo occipital temprana la epilepsia autolimitada con crisis autonómicas) y tardía (epilepsia visual occipital de la infancia) y el síndrome de Rett por pérdida de la función del gen MECP2.

Aunque de inicio en edad variable, en este grupo de edad pueden debutar también algunas epilepsias focales de origen familiar. Destacan la epilepsia hipermotora relacionada con el sueño (ADNFLE, acrónimo inglés) y la epilepsia del lóbulo temporal lateral.

Los síndromes específicos de debut en el niño mayor, que cursan como encefalopatías epilépticas, son el síndrome de Lennox-Gastaut, y las epilepsias con punta-onda continua durante el sueño (POCS) como el síndrome de Landau-Kleffner.

En el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) hasta el 70% se debe lesión estructural cerebral, infecciones y malformaciones, y sigue como evolución de otros tipos de epilepsias farmacorresistentes iniciados previamente, incluyendo espasmos infantiles, espasmos de inicio tardío o epilepsia mioclónica-atónica (EMA).

Otra epilepsia de inicio en etapa preescolar y con causa genética reconocible es el síndrome de Angelman, debido a la pérdida de función del gen UBE3A.

También aparecen en esta edad las epilepsias generalizadas genéticas como la ausencia infantil (10 % portadores de la variante patogénica SLC2A1), epilepsia con ausencias mioclónicas, mioclonías palpebrales con o sin ausencias, crisis febriles plus, mioclónica atónica, epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias y la epilepsia con sólo crisis tónico clónica generalizadas.

Entre las causas estructurales destacan la esclerosis mesial temporal (aunque mucho menos frecuente que en el adulto), las anomalías del desarrollo cortical, los tumores y las epilepsias postraumáticas.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) pediátrica muestra una amplia gama de etiologías, siendo los tumores la causa más frecuente (28%) [13].

Las malformaciones del desarrollo cortical, especialmente la displasia cortical focal (DFC), son más prevalentes en niños [14]. Disponemos de evidencias acerca que la FCD tipo II es debida a mutaciones de la vía mTOR en la línea germinal y somática, y recientemente se han identificado mutaciones del SLC35A2, en la malformación leve del desarrollo cortical con hiperplasia oligodendrogliol y epilepsia (MOGHE, acrónimo inglés) [15].

Tabla 4. Etiología de la epilepsia en el pre-/ escolar

Epilepsias genéticas	Epilepsias focales autolimitadas	Epilepsia focal autolimitada con puntas centro-temporales (SeLECTS)
		Epilepsia autolimitada con crisis autonómicas (SeLEAS)
		Epilepsia visual occipital de la infancia (COVE)
		Epilepsia fotosensitiva del lóbulo occipital (POLE)
	Epilepsias fenotipo Angelman	
	Espectro síndrome de Dravet	
	Epilepsia Ausencia infantil	
	Epilepsia con Ausencias Mioclónicas	
	Epilepsia con Mioclonías Palpebrales	
	Epilepsia con crisis mioclónico - atónicas	
Epilepsias con punta onda continua en sueño (POCS)	Epilepsia focal atípica de Aicardi	
	Encefalopatía con POCS	
	Afasia epiléptica adquirida de Landau-Kleffner	
Origen genético	Epilepsia hipermotora del lóbulo frontal relacionada con el sueño	
	Epilepsia del lóbulo temporal lateral	
	Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (GEFS+)	
Origen sintomático (estructural/ metabólico infeccioso /inmune)	Síndrome de Lennox-Gastaut	
	Esclerosis mesial temporal	
	Anomalías del desarrollo cortical	
	Tumores (v.g: de bajo grado)	
	Traumatismos	
	Síndromes neurocutáneos	
	Procesos inflamatorios / inmunomediados / paraneoplásicos	
Origen desconocido / presuntamente estructural	Síndrome de Rasmussen	
	Síndrome hemiconvulsión-hemiplegia (H-H)	

4. Etiologías en la adolescencia y edad adulta

Aunque en este grupo de edad también son frecuentes las epilepsias de origen focal (Tablas 5), es la etiología de origen desconocido la presente en más de la mitad de los casos (55 al 75 % según las series), aumentando la posibilidad de identificar la causa con la edad.

Tabla 5. Epilepsias genéticas generalizadas de debut en la adolescencia

Epilepsia Ausencia Juvenil
Epilepsia Mioclónica Juvenil
Epilepsia sólo con crisis generalizadas tónico-clónicas

La epilepsia del lóbulo temporal es la forma más frecuente de epilepsia focal en adultos, y en hasta el 30% de casos es clasificada como “no lesional” mediante RM. En los casos lesionales, la debida a esclerosis mesial temporal es la forma más habitual de epilepsia fármacorresistente.

Los síndromes de inicio en este grupo de edad, pueden tener tanto etiología genética, estructural como indeterminada, como es el caso de la epilepsia hipermotora del sueño, muchas veces con herencia AD familiar por variantes patogénicas de genes del receptor de la acetilcolina (CHRN) y del KCNT1 [16]. También se encuentra la epilepsia del lóbulo occipital fotosensible y la focal con sintomatología auditiva.

Otros entidades menos frecuentes pero de aparición en esta etapa son las encefalopatías progresivas mioclónicas (de causa genética y degenerativa), metabólicas y las malformaciones del desarrollo.

Las epilepsias generalizadas idiopáticas (genéticas) representaron el 7% de los casos incidentes como la epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil y con solo crisis tónico clónicas generalizadas,

Las epilepsias debidas a encefalitis autoinmune (la más frecuente la debida a anticuerpos anti-NMDA) y la encefalitis de Rasmussen aparecen también en estas edades.

Tabla 6. Etiología de la epilepsia en el adulto

Genética/ desconocida	
Estructural / metabólica / infecciosa / inmune	Esclerosis mesial temporal
	Displasias corticales y malformaciones cerebrales congénitas
	Vascular (accidentes cerebrovasculares, malformaciones)
	Traumática
	Tumores
	Tóxicos, metabólicos
	Infecciones intracraneales
	Procesos inflamatorios, inmunomediados, paraneoplásicos
	Cuadros degenerativos cerebrales

5. Etiologías en el anciano

La epilepsia de inicio tardío, definida como la epilepsia diagnosticada por primera vez después de los 50 años, muestra características distintas en comparación con la epilepsia de inicio en otras etapas de la vida.

En estas edades la epilepsia habitualmente es de origen focal de etiología estructural, siendo la causa más frecuente la vascular (Tabla 7) [17].

Tabla 7. Etiología de la epilepsia de debut en el anciano

Vascular
Demencia (v.g.: tipo Alzheimer)
Tumoral
Traumática
Malformaciones vasculares
Procesos inflamatorios, inmunomediados, paraneoplásicos

Hay evidencias que sugieren la asociación entre epilepsia y enfermedad cerebral vascular en el anciano con un riesgo incrementado de ictus en ancianos que presenta epilepsia de novo. A medida que aumenta la edad, la etiología vascular aumenta en frecuencia como causa más probable.

Es de tiempo reconocido la alta respuesta y control de las CE con fármacos de esta entidad.

También hay que destacar la otra etiología muy específica en el anciano, la demencia, y concretamente, la enfermedad de Alzheimer (EA). En todos los estudios se confirma una incidencia de epilepsia en EA, entre dos y seis veces mayor que en sujetos no dementes de la misma edad.

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la epilepsia de etiología desconocida de inicio tardío (LOEU, en acrónimo inglés) es un factor de riesgo para demencia futura.

Claves

- Las epilepsias genéticas se inician habitualmente en etapas tempranas de la vida; conforme avanza la edad, son más frecuentes las etiologías estructurales, especialmente las de origen vascular.
- En edad pediátrica son comunes las epilepsias autolimitadas y las epilepsias generalizadas genéticas; mientras que las epilepsias focales con etiología estructural son más prevalentes en los adultos mayores (ictus y demencia).
- La etiología estructural es especialmente frecuente en neonatos y lactantes, mientras que la proporción de epilepsia de causa desconocida aumenta en edad escolar, adolescencia y edad adulta.
- Los errores innatos del metabolismo constituyen una causa específica en el periodo de lactancia.
- Los estudios genéticos se recomiendan para identificar a los niños que pueden beneficiarse de tratamientos de precisión y deben considerarse una práctica habitual en la epilepsia de inicio en la primera infancia.
- La NGS debe incluirse en el estudio, especialmente en casos de encefalopatía epiléptica, malformación cerebral o enfermedad metabólica sin diagnóstico molecular.
- El diagnóstico genético es esencial para el asesoramiento genético, el diagnóstico prenatal y la terapia de precisión.
- Actualmente, muchas epilepsias focales con intelecto normal siguen clasificándose como de causa desconocida.

Pregunta 3.6.- ¿Existen tratamientos dependientes de la etiología de la epilepsia?

1. Abordaje quirúrgico cuando exista un foco estructural reseable.
2. Síndromes epilépticos o epilepsias genéticas con tratamiento específico (terapias dirigidas).
3. Inmunomodulación en etiología autoinmune.
4. Tratamiento antimicrobiano precoz en etiología infecciosa.
5. Reemplazo metabólico en errores congénitos del metabolismo (ECM).
6. Evitar determinados medicamentos anticrisis (MAC) según etiología (p. ej., valproato en sospecha de enfermedad mitocondrial; bloqueadores de canales de sodio en síndrome de Dravet; y, al contrario, su utilidad en epilepsias por ganancia de función de SCN8A).
7. Inhibidores de la vía mTOR en epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa.
8. Dieta cetogénica en el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS).

Pregunta 3.7.- ¿La etiología de la epilepsia predice su pronóstico?

Los estudios de cohortes prospectivos a largo plazo que se han llevado a cabo en diferentes países y grupos de edad, encuentran asociación estadísticamente significativa entre la etiología subyacente y el pronóstico de la epilepsia, pero no como único factor determinante [18, 19]

La edad de inicio es un factor determinante del pronóstico, probablemente por estar relacionado con la etiología [19, 20]

- La epilepsia del recién nacido tiene en general mal pronóstico, salvo que se trate de CE familiares autolimitadas [21].
- Las epilepsias del lactante debida a alteraciones metabólicas que tienen tratamiento específico como los relacionados con déficits de cofactores tendrán buen pronóstico si se trata rápidamente la alteración subyacente [22].
- A los 24 meses de edad, el 37% de los pacientes diagnosticados con un síndrome epiléptico de inicio antes de los 12 meses de edad tenían epilepsia farmacorresistente (EFR) y la mitad tenía un retraso global del desarrollo.
- Las anomalías cerebrales estructurales aumentaron la probabilidad tanto de epilepsia refractaria como de retraso de desarrollo [23].
- El pronóstico habitualmente será mejor en las epilepsias generalizadas genéticas que en las epilepsias focales estructurales [24].
- La epilepsia de debut en el anciano de etiología estructural vascular suele tener buen pronóstico respecto a control de las CE [25].

- La etiología de la epilepsia en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa suele ser resistente a la medicación. Se ha propuesto el concepto de tratamiento con MAC como preventivo para modificar la historia natural de la epilepsia. El ensayo clínico EPISTOP comparó el tratamiento antiepiléptico preventivo con vigabatrina (VGT) versus el convencional en lactantes con CET [26]. El tratamiento preventivo con VBT fue seguro y modificó la historia natural, reduciendo la gravedad de la epilepsia.
- En la epilepsia pediátrica más de dos tercios de los casos de epilepsia de inicio en la infancia logran la remisión.
- En la EMJ y EAJ es rara la remisión a pesar del excelente control sintomático con fármacos.
- El riesgo de muerte súbita (SUDEP) no está claramente relacionado con la etiología de la epilepsia, pero tiene alta prevalencia en síndromes específicos como el síndrome de Dravet (SCN1A) y la duplicación 15q.

Claves

- Hay que tener en cuenta la edad del paciente para identificar la causa más probable y optimizar estudios y terapias.
- Es fundamental la determinación etiológica precoz para iniciar tratamiento específico en síndromes como West, encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED), síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), síndrome de Dravet o complejo de esclerosis tuberosa.
- Las etiologías autoinmunes pueden ser refractarias y requieren terapias inmunomoduladoras de forma precoz, además de los medicamentos anticrisis (MAC).
- Las epilepsias genéticas generalizadas suelen tener mejor pronóstico que las epilepsias focales estructurales.
- La epilepsia de etiología vascular de inicio en el anciano suele responder bien al tratamiento farmacológico.
- La epilepsia multifocal neonatal de origen hipóxico-isquémico, infeccioso o metabólico suele asociarse a peor pronóstico cognitivo y mayor riesgo de farmacorresistencia.
- Algunas EED (SLG, Dravet, West, etc.) se asocian a mal pronóstico cognitivo y refractariedad al tratamiento.
- El riesgo de muerte súbita (SUDEP) no se relaciona de forma directa con la etiología global, pero es más frecuente en síndromes específicos (p. ej., Dravet y duplicación 15q).

Recomendación	Grado
Es importante tener en consideración las etiologías más frecuentes para cada grupo de edad, para optimizar el enfoque diagnóstico y terapéutico preciso	R-SAdE
Es necesario llegar a un diagnóstico etiológico, incluyendo estudios genéticos independientemente de la edad, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que puede tener	R-SAdE
En las encefalopatías epilépticas de inicio precoz el estudio genético es prioritario	R-SAdE
En cuadros malformativos con clínica multisistémica y déficit cognitivo se debe descartar cromosomopatía	R-SAdE
En la epilepsia del lactante el objetivo diagnóstico será identificar precozmente aquellos cuadros potencialmente tratables, especialmente causas metabólicas	R-SAdE

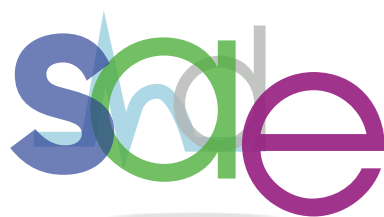
BIBLIOGRAFÍA

1. Ng AC, et al. Channelopathies in epilepsy: an overview of clinical presentations, pathogenic mechanisms, and therapeutic insights. *J Neurol* 2024; 271: 3063-3094. doi: 10.1007/s00415-024-12352-x.
2. Beniczky S, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2025; 66: 1804-1823. doi: 10.1111/epi.18338.
3. Balestrini S, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord* 2021; 23: 1-16. doi: 10.1684/epd.2021.1255.
4. Oliver KL, et al. Genes4Epilepsy: An epilepsy gene resource. *Epilepsia* 2023; 64: 1368-1375. doi: 10.1111/epi.17547.
5. Reséndiz-Aparicio JC, et al. [Etiology of epilepsy in Mexico: results from the national multi-centre register]. *Rev Neurol* 2024; 79: 199-206. doi: 10.33588/rn.7907.2024107.
6. Alva-Díaz C, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia* 2021; 62: 984-996. doi: 10.1111/epi.16850.
7. Specchio N, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241.
8. Kaminiów K, et al. Neonatal Seizures Revisited. *Children (Basel)* 2021; 8. doi: 10.3390/children8020155.
9. Nunes ML, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open* 2019; 4: 10-29. doi: 10.1002/epi4.12298.
10. Dilella R, et al. Retrospective study on neonatal seizures in a tertiary center of northern Italy after ILAE classification: Incidence, seizure type, EEG and etiology. *Epilepsy Behav* 2024; 159: 109971. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109971.
11. Snyder HE, et al. Genetic Advancements in Infantile Epileptic Spasms Syndrome and Opportunities for Precision Medicine. *Genes (Basel)* 2024; 15. doi: 10.3390/genes15030266.
12. Gu Y, et al. Clinical and genetic analysis of benign familial infantile epilepsy caused by PRRT2 gene variant. *Front Neurol* 2023; 14: 1135044. doi: 10.3389/fneur.2023.1135044.
13. Villamizar-Torres D, et al. Mesial temporal sclerosis and epilepsy: a narrative review. *Acta Epileptologica* 2024; 6: 28. doi: 10.1186/s42494-024-00172-5.
14. Macdonald-Laurs E, et al. ILAE genetic literacy series: Focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2025; 27: 1-8. doi: 10.1002/epd2.20308.
15. Macdonald-Laurs E, et al. ILAE genetic literacy series: Focal cortical dysplasia. *Epileptic Disorders* 2024; n/a. doi: 10.1002/epd2.20308.
16. Yang Y, et al. Pathogenic genes implicated in sleep-related hypermotor epilepsy: a research progress update. *Front Neurol* 2024; 15: 1416648. doi: 10.3389/fneur.2024.1416648.
17. López-Maza S, et al. [Risk of epilepsy after a first epileptic seizure with unknown etiology in elderly patients]. *Rev Neurol* 2024; 78: 277-283. doi: 10.33588/rn.7810.2024055.
18. Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults: Insights across a generation in Scotland. *Seizure* 2017; 44: 206-210. doi: 10.1016/j.seizure.2016.08.010.
19. Nasiri J, et al. Causes and Risk Factors of Drug-Resistant Epilepsy in Children. *Iran J Child Neurol* 2023; 17: 89-97. doi: 10.22037/ijcn.v17i1.33814.

20. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 Suppl 2: 19-22. doi: 10.1111/epi.12179.
21. Ahmad SF, et al. Neonatal Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2021; 37: 100880. doi: 10.1016/j.spen.2021.100880.
22. Assi L, et al. Treatable Genetic Metabolic Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 30. doi: 10.1007/s11940-017-0467-0.
23. Jonsson H, et al. Epilepsies with onset during the first year of life: A prospective study on syndromes, etiologies, and outcomes. *Epilepsia Open* 2024; 9: 1393-1405. doi: 10.1002/epi4.12966.
24. Asadi-Pooya AA, et al. Treatment response in newly diagnosed epilepsy: a syndromic approach. *Neurol Res* 2022; 44: 630-635. doi: 10.1080/01616412.2021.2025319.
25. Suller Marti A, et al. Epilepsy in elderly patients: does age of onset make a difference? *Neurologia (Engl Ed)* 2022; 37: 171-177. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.03.017.
26. Kotulska K, et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021; 89: 304-314. doi: 10.1002/ana.25956.







SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

4

Epidemiología sobre las crisis epilépticas y la epilepsia

AUTORES:

- *Nazaret Peláez Viña*
- *Víctor Carmona Bravo*

REVISORES:

- *Juan Luis Becerra Cuñat*
- *Pablo Quiroga Subirana*

Pregunta 4.1.- ¿Cuáles son las características epidemiológicas de la epilepsia?

Aproximadamente 51.7 millones de personas sufren epilepsia a nivel mundial, según un análisis sistemático del Estudio de Carga Global de Enfermedades de 2021 [1]. Se considera la segunda condición neurológica en términos de años de vida ajustados por discapacidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las medidas epidemiológicas aportan estimaciones heterogéneas. Las fuentes de variabilidad se explicarían por factores demográficos, socioeconómicos, causales, de disponibilidad y acceso a estudios diagnósticos de calidad, así como por la existencia de programas de salud preventivos y tratamientos [1, 2].

Otro factor a tener en cuenta radica en el cambio de la definición de epilepsia a lo largo del tiempo. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en 2014 recoge, además del criterio de la presencia de dos crisis epilépticas (CE) separadas más de 24 horas, la posibilidad de diagnosticar epilepsia con una sola crisis y uno de los siguientes [3, 4]:

1. Una crisis única espontánea o refleja y una probabilidad de recurrencia de al menos un 60% en los próximos 10 años, por ejemplo, si hay un electroencefalograma (EEG) con alteraciones epileptiformes o una lesión cerebral en una neuroimagen.
2. El diagnóstico de un síndrome epiléptico (por ej. síndrome de West o Lennox-Gastaut).

La definición de epilepsia activa es, dependiendo de los estudios, epilepsia con CE en los últimos tres o cinco años, lo cual también influirá en los datos de prevalencia que se manejen, pues condicionará mayor o menor proporción de pacientes a incluir [3, 4].

Pregunta 4.2.- ¿Cuál es la prevalencia e incidencia de crisis epilépticas provocadas en términos generales y en función del nivel socioeconómico de la población?

Se consideran CE provocadas o sintomáticas agudas aquellas que ocurren en estrecha relación temporal con un daño agudo del sistema nervioso central (SNC) de diversa naturaleza (estructural, infecciosa o tóxico-metabólica), capaz de alterar la homeostasis excitatoria-inhibitoria neuronal y producir una reducción transitoria del umbral epileptógeno. La resolución del factor precipitante y la restauración de la integridad funcional del SNC previenen la recurrencia de crisis [5, 6].

Los estudios observacionales publicados indican que la patología cerebrovascular, el traumatismo craneoencefálico (TCE), las infecciones del SNC y los procesos tóxico-metabólicos (abstinencia súbita o ingesta excesiva de alcohol o drogas, la hipoglucemia, diversas alteraciones electrolíticas o el consumo de fármacos que disminuyan el umbral convulsivo, entre otros) siguen siendo las principales causas de CE provocadas en la población general, una tendencia que se ha mantenido estable en las últimas décadas [7-9].

La información epidemiológica actual sobre CE provocadas es escasa. Por un lado, el número de estudios poblacionales a gran escala centrados específicamente en CE provocadas es limitado en comparación con la epilepsia en general y, además, la mayoría de los estudios disponibles se han llevado a cabo en países desarrollados y entornos hospitalarios [8, 10], lo que dificulta obtener conclusiones extrapolables. Por otro lado, existen limitaciones a la hora de recopilar datos por la heterogeneidad sobre la definición de CE provocadas en distintos estudios, por la dificultad para identificar casos fuera del entorno hospitalario, la falta de diferenciación correcta entre CE provocadas y no provocadas en ciertos estudios, y por el acceso limitado a un diagnóstico adecuado en países en vías de desarrollo por desigualdades en salud, creencias culturales y estigma social [11].

Los datos sobre prevalencia de CE provocadas varían ampliamente entre distintos estudios descriptivos según las características de la población analizada, ubicación geográfica y causa subyacente. En términos generales, se estima que este tipo de CE podría representar un 34-40% del conjunto de primeras CE en países desarrollados [6, 7, 11] e incluso ser superior al 50% en países en desarrollo, donde el acceso a la sanidad es limitado y las infecciones del SNC constituyen un importante problema de salud pública [9, 12].

Los estudios disponibles hasta la fecha, incluyendo un análisis prospectivo de cohortes poblacionales del EPIGEN, EPIMART y EPIREUN publicado el 2013 en *Epileptic Disorders*, estiman una tasa de incidencia ajustada por edad de CE provocadas de entre 16 y 39 por cada 100.000 personas-año en países desarrollados, cifra que puede llegar a duplicarse e incluso triplicarse en los países en vías de desarrollo [7, 13]. Esta brecha se justifica tanto por una mayor tasa de complicaciones perinatales, TCE e infecciones del SNC como por un acceso limitado a la sanidad que impide un diagnóstico y tratamiento adecuados [14, 15].

Evidencia	Nivel
La tasa de incidencia ajustada por edad para CE provocadas en países desarrollados se sitúa en torno a 16 y 39 por cada 100.000 personas-año, cifras que podría ser potencialmente más altas en países en vías de desarrollo	III

Pregunta 4.3.- ¿Existen diferencias en la incidencia de crisis epilépticas provocadas en función de sexo y edad?

El sexo juega un rol importante en el riesgo de desarrollar este tipo de CE, estimándose una tasa incidencia ajustada por edad mayor en varones que en mujeres (52 frente a 29.5 por cada 100.000 personas-año) [7, 8, 11]. La explicación de esta vulnerabilidad masculina es compleja y podría atribuirse al impacto de factores genéticos y neuroendocrinos (hormonas sexuales y neuroesteroides) sobre la estructura y funcionalidad (neurotransmisión excitatoria e inhibitoria) del cerebro [16, 17], sumado a un mayor riesgo de sufrir patología cerebrovascular, TCE, infecciones del SNC y trastorno por uso de sustancias, que constituyen las principales causas de CE provocadas en la población [8, 9].

La edad determina una distribución bimodal de CE provocadas, describiéndose mayores tasas de incidencia en el primer año de vida y a partir de los 65 años de edad [7, 11, 18], con cifras de entre 100 a 300 por cada 100.000 personas-año [19] y cifras de entre 76 a 159 por cada 100.000 personas-año [20], respectivamente. Independientemente de la distribución etiológica por edad, este fenómeno puede justificarse por factores neurobiológicos característicos de cada uno de estos grupos etarios, además de la predisposición genética individual. En el primer año de vida, se explicaría por la hiperexcitabilidad del cerebro inmaduro, consecuencia de la falta de mielinización y neurotransmisión predominantemente excitadora, reflejo de una hiperfunción del sistema glutamatérgico e inmadurez del sistema gabaérgico [21, 22]. En la tercera edad, se justificaría por la interacción entre la hiperexcitabilidad neuronal derivada de una disfunción del sistema glutamatérgico asociada a la edad y una mayor prevalencia de enfermedades cerebrovasculares, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas con potencial epileptogénico [23, 24].

Evidencias	Nivel
La edad determina una distribución bimodal de la incidencia de CE provocadas, con picos en el primer año de vida y a partir de los 65 años	I
El sexo puede influir en la incidencia de CE provocadas, observándose habitualmente una mayor incidencia en varones	II

Pregunta 4.4.- ¿Qué incidencia tienen las crisis epilépticas únicas no provocadas (CEUNP)?

Se denominan CE no provocadas a aquellas que ocurren sin un factor desencadenante conocido. Hablamos de únicas cuando no se repiten a lo largo de la vida del paciente. La incidencia de las CEUNP se estima con estudios prolongados de seguimiento; el más extenso de ellos explora cincuenta años y arroja una incidencia de 61/100.000 personas-año [25, 26]. La incidencia varía geográficamente y es mayor en varones y edades extremas de la vida (por debajo de los 12 meses y sobrepasando los 65 años).

Se adjunta una tabla con los principales estudios por país (Tabla 4.1) [27-30].

País (año)	Incidencia de CENP ¹ /100.000 personas-año	Incidencia de CEUNP ² /100.000 personas-año	Observaciones	Referencia
Suecia (1996)	60			[27]
Suiza (1997)	46			[28]
Inglaterra (2000)	57	11	Área metropolitana de Londres	[29]
Islandia (2005)	55.2	22.8	Varones (24.4) > mujeres (22.5) Menores de un año (130.2) > adultos mayores de 65 años (110.5)	[30]

CENP¹ (crisis epiléptica no provocada), CEUNP² (crisis epiléptica única no provocada)

Se debe informar a los adultos con una primera CE no provocada de que el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros dos años (21-45%) (nivel A); las variables clínicas asociadas con un mayor riesgo incluyen una lesión cerebral previa (nivel A), un EEG con anomalías epileptiformes (nivel A), alteración en la neuroimagen (nivel B) y CE nocturnas (nivel B). Es probable que el tratamiento inmediato con medicamentos anticrisis (MAC) reduzca el riesgo de recurrencia, en comparación con el retraso del tratamiento en espera de una segunda crisis (nivel B) si bien puede empeorar la calidad de vida (nivel C). A largo plazo, es poco probable que el tratamiento inmediato con MAC mejore el pronóstico medido por la remisión sostenida de las crisis (nivel B). Se debe advertir a los pacientes que el riesgo de efectos adversos de los fármacos puede oscilar entre el 7 y el 31% (nivel B) y que estos efectos son predominantemente leves y reversibles [31].

Pregunta 4.5.- ¿Cuál es la prevalencia e incidencia de epilepsia en la población mundial?

Según la OMS, la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes a nivel mundial, representando más del 0.5% de la carga global de enfermedades; y se estima que actualmente afecta entre 50 y 65 millones de personas, de los cuales en torno al 80% reside en países en vías de desarrollo [14].

En los últimos 40 años, se han llevado a cabo estudios epidemiológicos de base poblacional sobre epilepsia en multitud de países del mundo, pero no disponemos de estudios actualizados a gran escala mundial. La última revisión sistemática (RS) y meta-análisis (MA) de Fiest, publicada el 2017 en

Neurology, estimó por cada 1000 habitantes una prevalencia mundial de epilepsia activa de 6.38 (IC 95% 5.57-7.30), una prevalencia a lo largo de la vida de 7.38 (IC 95% 6.17-9.38), una incidencia acumulada anual de 6.78 (IC 95% 5.67-8.1) y una tasa de incidencia de 6.14 (IC 95% 5.07-7.44) [2].

Recientemente, Ling zhi Yang ha publicado un estudio observacional sobre la carga global y tendencias temporales de la epilepsia desde 1990 a 2021 en 204 países. A fecha de 2021, este estudio estima una tasa de prevalencia estandarizada por edad de 3.07/1000 personas (IC 95% 2.35-3.89) y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 4.28 (IC 95% 3.12-5.37). Desde 1990, se estima que las tasas estandarizadas por edad de prevalencia e incidencia se han incrementado en 7 y 12%, respectivamente [32].

Evidencias	Nivel
A nivel mundial, la prevalencia de epilepsia activa es de 6.38 casos por cada 1000 habitantes, mientras que la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida es de 7.38 casos por cada 1000 habitantes	I
A nivel mundial, la tasa de incidencia e incidencia acumulada anual es de 6.14 y 6.78 casos por cada 1000 habitantes, respectivamente	I

Pregunta 4.6.- ¿Existen diferencias epidemiológicas de la incidencia de epilepsia en función de la edad, sexo, nivel socio-económico y etnia?

Los estudios más recientes sobre incidencia en función de la edad se basan principalmente en análisis de grandes cohortes retrospectivas o revisiones sistemáticas con metaanálisis en países con distinto nivel de desarrollo hasta el 2020. Estos continúan reportando un patrón de distribución etaria de la incidencia similar al observado hace tres décadas [7, 11]. En este sentido, la incidencia anual de epilepsia sigue siendo más alta en los extremos de la vida, con valores de 1.44 a 1.99 por cada 1000 personas en el primer año de vida [33, 34] y de 3.93 a 5.04 por cada 1000 personas en el rango etario de 70-89 años, respectivamente [35]. En comparación con estudios previos, se aprecia un aumento significativo en la incidencia de epilepsia a partir de los 65 años. Esta diferencia podría justificarse por mayor esperanza de vida y grado de envejecimiento poblacional, un incremento de la prevalencia de enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas con potencial epileptogénico, así como una mejora en la capacidad para diagnosticar más casos de epilepsia [36].

Respecto al sexo, se sigue observando en la literatura una tasa global de incidencia ligeramente más elevada en varones (6.4 por cada 1000 personas, IC 95% 4.79-85.3) en comparación con mujeres (5.47 por cada 1000, IC 95% 41.6-7.93), aunque no significativa. Es probable que esta diferencia sea más notoria al analizar en función de tipos y etiología de la epilepsia. De acuerdo con los conocimientos previos, también se sigue constatando en los últimos años una relación entre el nivel socioeconómico y la incidencia de epilepsia, observándose una diferencia significativa entre países de ingresos económicos elevados y bajos-medios, con valores de 7.02 (IC 95% 57.5-85.8) y 6.52 (IC 95% 41.6-102.2), respectivamente [2].

El interés científico por la influencia de la etnia en aspectos clínico-epidemiológicos de la epilepsia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Un estudio observacional de cohortes retrospectivas, publicado recientemente, analizó una muestra de cinco millones de beneficiarios de Medicare en EEUU mayores de 65 años durante el periodo 2016-2019, identificándose un total de 20.545 casos incidentes de epilepsia. Los resultados muestran que la tasa de incidencia de epilepsia estandarizada por edad es significativamente mayor en afroamericanos (6.78 por cada 1000, IC 95% 6.53-7.02) en comparación con latinoamericanos (4.05 por cada 1000, IC 95% 3.84-4.26), nativos americanos (3.54 por cada 1000, IC 95% 2.99-4.08) y asiáticos (2.72 por cada 1000, IC 95% 2.39-3.05) [37]. Este hallazgo coincide con lo reportado hace más de una década en un estudio similar realizado entre 2001 y 2005 [38], lo que sugiere que la etnia juega un papel importante, determinando un riesgo incrementado de epilepsia en la población afro y latinoamericana a partir de la tercera edad, especialmente a finales de los 80 años. Estas diferencias podrían explicarse por una interacción de factores genéticos y ambientales, desigualdades socioeconómicas y culturales, además de la prevalencia de determinadas comorbilidades somáticas con potencial epileptogénico en diferentes etnias y el grado de acceso a la atención sanitaria [35].

Evidencias	Nivel
La edad determina una distribución bimodal de la incidencia de epilepsia, con picos en el primer año de vida y a partir de los 65 años	I
El sexo no parece determinar una diferencia significativa en la incidencia global de epilepsia, aunque sí en subtipos específicos (tipo y etiología de epilepsia)	II
El nivel socioeconómico influye en la incidencia de epilepsia, observándose una mayor carga de la enfermedad en países con alto índice de pobreza	II
La etnia, en conjunto con las desigualdades en los determinantes sociales de la salud, podría tener impacto en la incidencia de epilepsia	III

Pregunta 4.7.- ¿Ha habido cambios en la incidencia de la epilepsia con el tiempo?

Existen pocos estudios en la literatura acerca de los cambios en la incidencia de la epilepsia a lo largo del tiempo. Uno de los más importantes es el de Hauser y colaboradores en Rochester, Estados Unidos. Este estudio tiene como objetivo determinar la incidencia de epilepsia en un período de seguimiento de casi cincuenta años, desde 1935 a 1984. Los datos extraídos del estudio describen un descenso del 40% en el número de casos nuevos de epilepsia en niños menores de 10 años entre los períodos 1935-1944

y 1955-1964; y por otro lado un aumento de casos nuevos en mayores de 60 años de 1974-1984 [38].

Otro estudio finlandés, publicado en 2022, examina los cambios en la incidencia de epilepsia del paciente adulto en 34 años de seguimiento, entre 1986 y 2019. Se encuentra que la incidencia estandarizada fue 51.6/100.000 personas-años. Había disminuido en el grupo de 20 a 59 años e incrementado en personas por encima de los 60 años. Fue una tendencia semejante en ambos sexos [39].

En Canadá, el estudio de Hernández Ronquillo y colaboradores arrojaría un descenso en casos nuevos de epilepsia en población general durante el periodo de 2005-2010 [40].

En 2018 una RS analiza la epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. No existe evidencia de una variación de la situación de la epilepsia en Latinoamérica. Siguen existiendo tasas de prevalencia e incidencia más altas que en los países occidentales. Tampoco existe evidencia de cambio en la epidemiología de la epilepsia en España a pesar de los flujos migratorios de países con alta prevalencia de epilepsia en los últimos años [41].

Desde el punto de vista pediátrico, un estudio de cohortes del año 2017, incluía niños nacidos entre 1999 y 2009. Había indicios de un descenso en la incidencia de epilepsia en los últimos años del siglo pasado, con estabilidad en los países de altos ingresos. Respecto a los cambios que podría suponer la modificación de la definición de epilepsia por la ILAE, en este estudio pediátrico no habría cambios mayores [42].

Otro estudio de 2013 sobre la epilepsia en la infancia en la atención primaria de Reino Unido encontró en un período de seguimiento de 1994 a 2008 que la incidencia fue 33% menor en niños nacidos entre 2003-2005 que en aquellos nacidos entre 1994-1996. La incidencia declinaba un 4% por año entre 2001 y 2008 [43].

Más recientemente, en el ámbito infantil, en la revista *Seizure* en 2024, un grupo finés analiza los cambios en la incidencia de la epilepsia en niños. Globalmente se acepta que la incidencia en niños está en un lento descenso. Las cinco últimas décadas han mostrado un patrón dinámico en lo que a incidencia se refiere, con un incremento notable hasta los años 90, seguido de una estabilización con una tasa de 60-70/100.000 personas-año y un decremento posterior a 1990 [44].

La tendencia actual es congruente con un descenso en la incidencia de epilepsia especialmente en áreas geográficas con mejoras en el acceso a un diagnóstico y tratamiento dirigido [44].

Pregunta 4.8.- ¿Cuál es la prevalencia de epilepsia en países desarrollados?

La prevalencia de la epilepsia a lo largo de la vida difiere significativamente entre unos países y otros. La OMS estima una cifra de 7.60/1000 habitantes, siendo más elevada en países en vías de desarrollo (8.75/1000; 95% CI: 7.23–10.59) que en países desarrollados (5.18/1000 personas; 95% CI: 3.75–7.15). La prevalencia puntual de epilepsia activa es de 6.38 por 1000 personas; en países desarrollados es de 5.49 (95% CI: 4.16-7.26) frente al 6.68 (95% CI: 5.57–7.30) de los países en vías de desarrollo [45]. Entre los factores que influyen en la heterogeneidad se incluyen las diferencias demográficas, los factores de riesgo medioambientales y la calidad del acceso a los programas de salud [36].

El estudio español EPIBERIA selecciona adultos susceptibles de tener epilepsia entre 2012 y 2013. Incluye tres áreas geográficas de España con características diferentes, Almería, Sevilla y Zaragoza. La prevalencia de epilepsia activa es de 5.79/1000 habitantes y la de epilepsia a lo largo de la vida ajustada por edad es de 14.87/1000 habitantes [46].

Evidencias	Nivel
En países desarrollados, la prevalencia de epilepsia varía entre regiones; en España, el estudio EPIBERIA aporta estimaciones poblacionales recientes	II

Pregunta 4.9.- ¿Existen diferencias epidemiológicas de la prevalencia de epilepsia en función de la edad, sexo, nivel socio-económico y tipo de epilepsia?

Tal y como sucede con las CE provocadas, la prevalencia de la epilepsia también varía de forma significativa en los diferentes grupos etarios, evidenciándose nuevamente una distribución bimodal de la misma en la infancia (por debajo de 10 años) y a partir de la tercera edad (particularmente a partir de los 80 años), con una prevalencia de periodo de epilepsia activa de 4.80 (IC 95% 4.17- 5.52) y 5.43 (IC 95% 3.93-7.50) por cada 1000 personas, respectivamente [2].

En cuanto al sexo, la investigación epidemiológica sigue mostrando una mayor carga de enfermedad en varones, describiéndose mayor tasa de prevalencia estandarizada por edad y número de años vividos con discapacidad [47]; sin embargo, la diferencia en prevalencia no parece ser significativa según un MA de estudios internacionales publicado en 2017 [2]. Se han publicado datos estadísticamente significativos acerca de la prevalencia de tipos de epilepsia según la clasificación de la ILAE en función del sexo, observándose una mayor prevalencia de epilepsias generalizadas idiopáticas y focales criptogénicas entre las mujeres (43% y 49%, respectivamente, $p = 0.0001$), así como mayor prevalencia de epilepsias focales sintomáticas entre los varones (74%, $p = 0.0001$) [48].

Estas diferencias epidemiológicas sexo y edad dependientes se podrían interpretar a la luz del modelo explicativo anteriormente expuesto sobre la distribución de la prevalencia de CE provocadas en función de estas dos variables.

La literatura más reciente recoge varios estudios enfocados al análisis diferencial del impacto de factores socioeconómicos sobre la epidemiología de la epilepsia en países con distinto nivel de desarrollo. Por un lado, se observa cómo el estatus socioeconómico individual bajo determina mayor prevalencia de epilepsia en cualquier población [46]. Por otro lado, se evidencia una prevalencia significativamente más elevada en países con ingresos económicos bajos y medios en comparación con aquellos de ingresos elevados, estimándose unas cifras que pueden oscilar de 10 y 20 frente a 5 y 8 por cada 1000 personas, respectivamente [2, 47, 49]. Este fenómeno, al igual que sucede con las CE provocadas, se debe a determinantes sociales de la salud (condiciones higiénicas desfavorables, acceso limitado a educación y vivienda, estabilidad económica), el mayor riesgo de exposición a complicaciones perinatales, malnutrición, TCE e infecciones neurotropas, así como el acceso limitado a sanidad, describiéndose una brecha de tratamiento que supera el 75% en países con bajos ingresos económicos [14, 15].

La disponibilidad de estudios sobre prevalencia de los distintos tipos de epilepsia en la población sigue siendo limitada y no ha habido actualización en los últimos años. Un MA basado en poblaciones de distintos países muestra una prevalencia mayor en epilepsias generalizadas (4.33, IC 95%: 2.55-8.32) en comparación con las epilepsias focales (2.99, IC 95%: 1.39-6.42) y de origen desconocido (0.81, IC 95%: 0.28-2.32). No obstante, debido a las desigualdades en la formación sanitaria y acceso a técnicas diagnósticas entre países con distinto nivel de desarrollo, estos datos podrían no ser plenamente representativos [2].

Evidencias	Nivel
La edad determina una distribución bimodal de la prevalencia de epilepsia, con picos en el primer año de vida y a partir de los 80 años	I
El sexo no parece determinar una diferencia significativa en la prevalencia global de epilepsia, aunque sí en subtipos específicos de tipos de epilepsia	II
El nivel socioeconómico influye en la prevalencia de epilepsia, observándose una mayor carga de la enfermedad en países con alto índice de pobreza	II

Pregunta 4.10.- ¿Cuál es la mortalidad en personas con diagnóstico de epilepsia?

La epilepsia se asocia con un incremento significativo en el riesgo de mortalidad en comparación con la población general, alcanzando cifras hasta tres veces superiores [44]. La tasa de mortalidad estandarizada (TME) varía notablemente según la región geográfica, situándose entre 1.7 y 6.5. En regiones como Europa y América, este índice oscila entre 1.7 y 3.1, mientras que en Asia y África los valores reportados se encuentran entre 2.5 y 6.5 [49].

Un estudio llevado a cabo por Manuel Quintana y colaboradores, centrado en la población adulta del norte de España, halló una tasa de mortalidad cuatro veces superior a la esperada en la población general. Las tasas de mortalidad acumuladas durante el seguimiento fueron del 5.5% en el primer año, 12% en el segundo y 16.8% en el tercero, observándose posteriormente una estabilización de la curva de mortalidad [50].

En población pediátrica, los datos también reflejan un riesgo incrementado. Schnier y Chin, en un estudio realizado en el Reino Unido, estimaron una tasa de mortalidad de 4 por cada 1000 niños con epilepsia. Investigaciones llevadas a cabo en Holanda, Minnesota y Connecticut informan cifras que varían entre 2.7 y 3.5 por 1000 persona-año. En Canadá, un estudio de cohortes informó una tasa de 2.3 por 1000 [51, 52].

A nivel global, las diferencias entre países desarrollados y aquellos con menores recursos son marcadas. Mientras que en los primeros la tasa de mortalidad relacionada con la epilepsia se sitúa entre 1.6 y 3.2, en contextos de bajos ingresos puede alcanzar niveles significativamente más altos, como 19.8 por 1000 persona-año [45].

Diversos factores se han identificado como predictores de una mayor mortalidad en personas con epilepsia (PcE). Entre ellos, destacan el sexo masculino, la edad infantil o adolescente, la presencia de una etiología estructural o documentada, y la baja adherencia al tratamiento farmacológico [45].

Pregunta 4.11.- ¿Existen diferencias en la tasa de mortalidad estandarizada para todas las causas de muerte en epilepsia por edad, sexo, nivel socio-económico, etnia o por el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de epilepsia?

En la última década, el interés científico sobre la mortalidad en epilepsia ha experimentado un notable crecimiento. Los estudios publicados hasta la fecha muestran unas tendencias en cuanto a la relación mortalidad y epilepsia, similares a las descritas en las últimas 3 décadas.

Mortalidad en función de la edad

La distribución de la mortalidad en epilepsia continúa siendo heterogénea según el grupo etario. En términos generales, existe una relación inversamente proporcional entre la edad y la TME por todas las causas. En otras palabras, los grupos de menor edad presentan una TME más elevada. Diversos estudios observacionales de cohortes retrospectivas, publicados en los últimos cinco años, han confirmado este patrón. Por ejemplo, en el grupo etario de 15 a 29 años se reportó una TME de 5.4 por cada 1000 defunciones (IC 95%: 3.2–8.4), mientras que en mayores de 80 años la TME descendía a 0.4 por cada 1000 defunciones (IC 95%: 0.2–0.6) [53, 54], en línea con datos previamente publicados [55].

La edad también influye en la distribución de las causas de muerte. En niños, adolescentes y adultos jóvenes (< 55 años), la causa más frecuente de fallecimiento es la Muerte Súbita Inesperada en Epilepsia (MSE) [56]. En contraste, en adultos mayores (> 55 años), predominan causas como las enfermedades cardiovasculares (44.8% a 49.3%), el cáncer (16.7% a 21.3%) y los accidentes (8.5% a 10.9%) [57].

Mortalidad en función del sexo

El sexo también representa un factor modificador del riesgo de mortalidad. Algunos estudios observacionales de cohortes retrospectivas han identificado una mortalidad levemente superior en varones (TME: 1.8; IC 95%: 1.5–2.1) en comparación con mujeres (TME: 1.2; IC 95%: 0.9–1.6). Sin embargo, cabe destacar que en los grupos de edad más jóvenes (15–19, 20–29 y 30–39 años), la TME en mujeres fue más elevada [54]. En adultos mayores, se ha observado un efecto protector del sexo femenino, reflejado en un hazard ratio ajustado de 0.85 (IC 95%: 0.84–0.87), lo que sugiere una menor mortalidad en mujeres con epilepsia en comparación con sus pares varones [58].

Mortalidad en función del nivel socioeconómico

Los países con ingresos económicos bajos y medios y, en particular las áreas rurales, experimentan tasas de mortalidad prematura más elevadas con respecto a los países de ingresos elevados. Aunque las causas directamente atribuibles a la epilepsia (estatus epiléptico y MSE) son prevalentes, las causas indirectas como accidentes son mucho más frecuentes en este tipo de países. Esto sería el reflejo de las desigualdades en los determinantes sociales de la salud [59].

Mortalidad en función de la etnia

Dos estudios observacionales de cohortes retrospectivas han evaluado la epidemiología en grandes poblaciones de EEUU a lo largo de distintos grupos de edad, observándose una mayor TME en población afroamericana (1.42 defunciones por cada 100.000) con respecto a la población blanca (0.86 defunciones por cada 100.000) y latinoamericana (0.70 defunciones por cada 100.000) [58, 60].

Mortalidad según el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de epilepsia

Un reciente estudio observacional de cohortes retrospectivas sobre mortalidad prematura y causas de fallecimiento en epilepsia elaborado por Moon [61] señaló que la mayor TME para todas las causas de muerte de epilepsia se encuentra dentro del primer año tras el diagnóstico en torno a 3.07 (IC 95% 2.99-3.14), con una tendencia descendente hasta el cuarto año en torno a 1.89 (IC 95% 1.81-1.97), seguido posteriormente de estabilidad. Estos resultados serían congruentes con una reciente RS sobre mortalidad y esperanza de vida en epilepsia [62].

Evidencias	Nivel
Existe una relación inversa entre la edad y TME para todas las causas en epilepsia, siendo mayor la afectación en los grupos más jóvenes de edad	II
El sexo determina pequeñas diferencias no significativas en TME para todas las causas en epilepsia, con mayor afectación del sexo masculino	III
El nivel socioeconómico influye en la TME para todas las causas en epilepsia, observándose un mayor grado de mortalidad prematura en países de ingresos económicos bajos y medios	II
El primer año tras el diagnóstico de epilepsia se asocia con una mayor TME para todas las causas en epilepsia	II

Pregunta 4.12.- ¿Cuáles son los factores que incrementan la tasa de mortalidad estandarizada en individuos con epilepsia?

Las razones que explican el riesgo incrementado de la tasa de mortalidad en epilepsia no están totalmente aclaradas, si bien pueden explicarse por una compleja relación entre las causas de epilepsia, edad, género, localización geográfica y empleo de MAC [63].

Las causas de muerte pueden estar relacionadas o no directamente con la epilepsia. Un estudio de cohortes danés de Marius Kløvgaard y colaboradores publicado en *Neurology*, analiza las causas de muerte en epilepsia y distingue entre aquellas relacionadas directa e indirectamente con la epilepsia, las secundarias a CE sintomáticas agudas y las atribuidas a patología neurológica. Las muertes directamente relacionadas con la epilepsia fueron por estado epiléptico, MSE, ahogamiento, accidente de circulación, caída, quemadura y otros accidentes relacionados con crisis. Muertes relacionadas con CE sintomáticas agudas fueron estado epiléptico, ictus, traumatismo cerebral, encefalopatía anóxica, cirugía intracraneal, hematoma subdural, infección del SNC, esclerosis múltiple y otros desórdenes autoinmunes. Las muertes indirectamente relacionadas con epilepsia incluyen neumonía broncoaspirativa, suicidio y enfermedad

cardiovascular. Muertes secundarias a condición neurológica fueron causadas por tumores, ictus, trastornos metabólicos, genéticos o neurodegenerativos. Las tres causas primarias más frecuentes de muerte en epilepsia fueron tumor cerebral 21.3%, MSE 19.3% y neumonía broncoaspirativa 10.3% [64].

Tomando en cuenta los motivos por países, en aquellos con bajo nivel de desarrollo la mortalidad se asocia con causas atribuidas a la falta de acceso a programas de salud, estado epiléptico y causas prevenibles como lesiones cerebrales y quemaduras [39].

El estudio de Veronica Casotto tiene como propósito evaluar la carga de epilepsia como causa contribuyente de muerte, investigar las tendencias temporales de la mortalidad con epilepsia y examinar las comorbilidades asociadas. La mortalidad era más elevada en edad avanzada, en varones y presentaba una fuerte asociación con enfermedad cerebrovascular y degenerativa. En pacientes menores de 75 años, la mortalidad se relacionaba con tumores tanto del SNC como de otra localización. En niños la comorbilidad más frecuente era la parálisis cerebral y las anomalías congénitas. Un déficit neurológico supone un determinante independiente mayor de mortalidad prematura en población pediátrica. Los hallazgos del estudio son consistentes con los estudios recientes de cohortes, la mayoría de muertes fueron debidas a tumores no cerebrales, enfermedad cardio y cerebrovascular [65, 66].

En el estudio de Qiang Liu et al. analizan los factores de riesgo de mortalidad prematura en individuos con CE; de nuevo, encuentran las enfermedades cerebro y cardiovasculares, el SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), el estado epiléptico y accidentes como los desencadenantes más frecuentes (Figura 4.1). Aquellos factores que incrementan la mortalidad incluyen sexo masculino, debut tardío, corto tiempo de duración de enfermedad, IMC elevado, monoterapia y CE con evolución tónico-clónica (TC). Sufrir más de 3 crisis en el último año fue un factor de riesgo independiente de mortalidad relacionado de forma directa con la epilepsia [67].

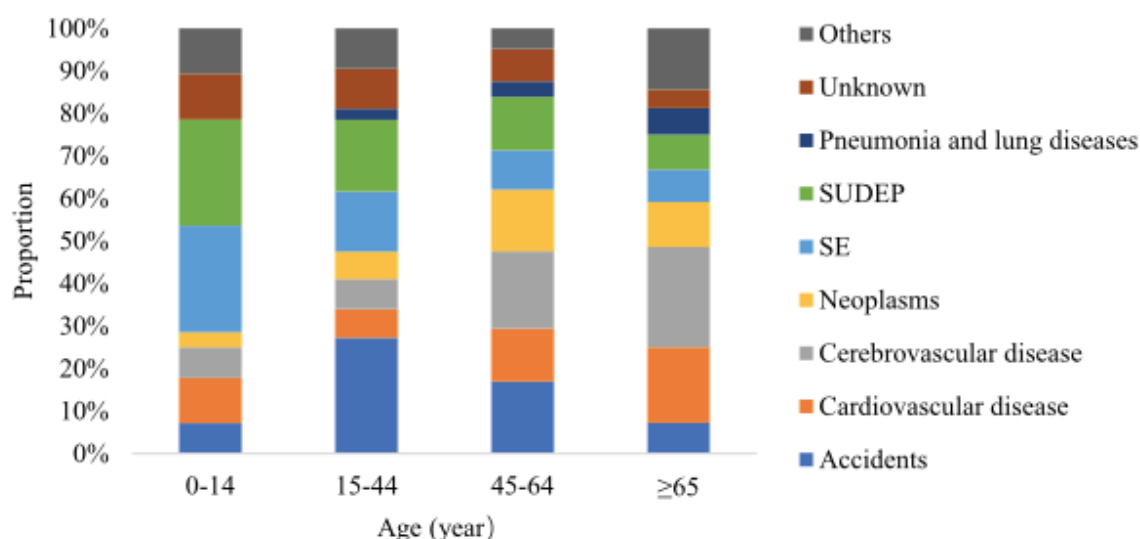


Figura 4.1. Distribución de causas de muerte en PcE según el grupo etario.

Fuente de Qiang Liu, 2023 [67].

Una proporción del exceso de mortalidad atribuible a la epilepsia podría ser reducida mediante estrategias de intervención educativa centradas en el paciente y mediante la optimización del manejo terapéutico para alcanzar un control eficaz de las CE [67].

Pregunta 4.13.- ¿Qué es y cuál es la incidencia de la muerte súbita en individuos con epilepsia y qué factores podrían incrementar el riesgo de la misma?

La definición de MSE, también conocida por sus siglas en inglés como SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), ha evolucionado a lo largo del tiempo con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica y permitir una mejor comparabilidad entre estudios. Una de las primeras definiciones ampliamente aceptadas fue la de Naschef [68], que destacó la importancia de descartar cualquier otra causa potencial de muerte para establecer el diagnóstico, introduciendo así el concepto de SUDEP como diagnóstico de exclusión. Desde entonces, se ha ido perfilando poco a poco el concepto a través de una estratificación según niveles de certeza y diferenciación más estricta con otras causas de muerte en epilepsia hasta establecer la definición actual de la ILAE 2017 que sería “muerte súbita, inesperada, no traumática y no relacionada con ahogamiento en una persona con epilepsia, con o sin evidencia de una crisis, sin una causa alternativa identificable tras la investigación post-mortem”.

Se estima una incidencia baja en poblaciones pediátricas con cifras de 0.22 por cada 1000 personas-años, frente a 1.2 a 2.4 en población adulta y 1.29 por 1000 personas-año en la tercera edad, con el pico máximo de incidencia en el grupo de edad 20-40 años [69, 70]. La incidencia puede ser aún mayor en poblaciones con epilepsia farmacorresistentes o con tasas de hasta 6.9 por cada 1000 habitantes-año [71].

Se han identificado factores de riesgo de SUDEP relacionados con características de la población, de la epilepsia y su tratamiento, así como factores ambientales. El sexo masculino, especialmente en los grupos más jóvenes de edad (20-40 años), ha sido considerado un factor riesgo de SUDEP, con una mayor tasa de incidencia en comparación con el sexo femenino (1,41 frente a 0.96 por cada 1000 personas-año) lo que supondría un riesgo incrementado de 1 a 1.5 [70, 71]. La presencia de discapacidad intelectual, otros déficits neurológicos, comorbilidades psiquiátricas (especialmente en sexo femenino) y trastorno por uso de sustancias están asociados con un incremento del riesgo de SUDEP [72, 73].

Tanto la duración prolongada de la enfermedad como el diagnóstico 5 años antes han sido identificados como potenciales factores de riesgo de SUDEP [74,75]. En una RS más reciente de Haridas y colaboradores, se observa que la presencia de epilepsia focal, farmacorresistencia, alta frecuencia de CE (especialmente nocturnas con componente TC en el año previo), nula adherencia terapéutica, así como la falta de supervisión nocturna con decúbito prono durante el sueño se asocian a un incremento del riesgo de SUDEP [73].

Evidencias	Nivel
El SUDEP puede ocurrir a cualquier edad, pero es notablemente mayor en adultos jóvenes	II
El retraso del neurodesarrollo con discapacidad intelectual, la alta frecuencia de CE, especialmente nocturnas con componente TC en el último año, así como la duración de la enfermedad, farmacorresistencia, y nula adherencia terapéutica se consideran factores de riesgos significativos de SUDEP	I

<

>

Recomendaciones	Grado
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer la incidencia y prevalencia de las crisis epilépticas provocadas y únicas no provocadas	R-SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer la incidencia y prevalencia de la epilepsia, así como su evolución temporal	R-SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer qué factores podrían modificar la incidencia y prevalencia de la epilepsia	R-SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer aspectos sobre mortalidad en epilepsia, incluyendo el concepto de SUDEP	R-SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben contribuir al desarrollo de estrategias de salud pública mediante la identificación de grupos de riesgo, la optimización de recursos sanitarios y la prevención de complicaciones asociadas a la enfermedad	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD Epilepsy Collaborators Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 202. *Lancet Public Health*. 2025 Mar;10(3): e203-e227. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00302-5. Epub 2025 Feb 24.
2. Kirsten M. Fiest, PhD; Khara M. Sauro, PhD; Samuel Wiebe, MD, MSc. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88:296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
3. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou. Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*, 55 (4): 475-482, 2014. DOI: 10.1111/epi.12550.
4. Roland D Thijs, Rainer Surges, Terence J O'Brien, Josemir W Sander. Epilepsy in adults. *The Lancet Neurology* January 24, 2019. DOI 10.1016/S0140-6736 (18) 32596-0.
5. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. abril de 2010;51(4):671-5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x .
6. Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. *The Neurologist*. mayo de 2012;18(3):109-19. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318251e6c3.
7. Annegers JF, Hauser WA, Lee JRJ, Rocca WA. Incidence of Acute Symptomatic Seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia*. 1995;36(4):327-33. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01005.x
8. Nwani PO, Nwosu MC, Nwosu MN. Epidemiology of Acute Symptomatic Seizures among Adult Medical Admissions. *Epilepsy Res Treat*. 2016;2016(1):4718372. DOI: 10.1155/2016/4718372.
9. Carpio A, Salgado C, DiCapua D, Fleury A, Suastegui R, Giagante B, et al. Causes and prognosis of adults experiencing a first seizure in adulthood: A pilot cohort study conducted in five countries in Latin America. *Epilepsia Open*. 2024;9(2):776-84. DOI: 10.1002/epi4.12900.
10. Reinecke LCS, Doerrfuss JI, Kowski AB, Holtkamp M. Acute symptomatic seizures in the emergency room: predictors and characteristics. *J Neurol*. mayo de 2022;269(5):2707-14. DOI: 10.1007/s00415-021-10871-5.
11. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49(s1):8-12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x.
12. Kariuki SM, Abubakar A, Stein A, Marsh K, Newton CR. Prevalence, causes, and behavioral and emotional comorbidities of acute symptomatic seizures in Africa: a critical review. *Epilepsia Open*. 1 de marzo de 2017;2(1):8-19. DOI: 10.1002/epi4.12035.
13. Bhalla D, Preux PM, Mignard C, Smadja D, Tchalla AE, Marin B, et al. Newly-diagnosed epileptic seizures in three populations: Geneva (EPIGEN), Martinique (EPIMART), and the Reunion Island (EPIREUN). *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. septiembre de 2013;15(3):243-54. DOI: 10.1684/epd.2013.0600.
14. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet Lond Engl*. 29 de septiembre de 2012;380(9848):1193-201. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61381-6.
15. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*. marzo de 2018;56: 67-72. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.02.002.
16. Reddy DS. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav*. 1 de enero de 2017; 152: 97-104. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.07.002.
17. Samba Reddy D. Sex differences in the anticonvulsant activity of neurosteroids. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):661-70. DOI: 10.1002/jnr.23853.

18. Lee BI. Acute symptomatic seizures: Who develops them and how do we treat them? *J Neurol Sci.* 15 de octubre de 2019; 405:16. DOI: 10.1016/j.jns.2019.10.042.
19. Glass HC, Grinspan Z, Shellhaas R. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23 3:218-22. DOI: 10.1016/j.siny.2018.02.001.
20. Kong WY, Marawar R. Acute symptomatic seizures and status epilepticus in older adults: A narrative review focusing on management and outcomes. *Front Neurol.* 2022; 13: 954986. DOI: 10.3389/fneur.2022.954986.
21. Ito S. GABA and glycine in the developing brain. *J Physiol Sci.* septiembre de 2016;66(5):375-9. DOI: 10.1007/s12576-016-0442-7.
22. Habermacher C, Angulo MC, Benamer N. Glutamate versus GABA in neuron-oligodendroglia communication. *Glia.* noviembre de 2019;67(11):2092-106. DOI: 10.1002/glia.23618.
23. Gaxatte C, Puisieux F, Derambure P. Le seuil épileptogène change-t-il avec l'âge ? *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 de agosto de 2007; 5(1):5-9. DOI: 10.1684/pnv.2007.0096.
24. Cvetkovska E, Babunovska M, Boskovski B, Kuzmanovski I, Tanovska N, Trencevska GK. Prevalence of various risk factors associated with new-onset epilepsy after the age of 50: a retrospective population-based study. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 1 de febrero de 2022;24(1):95-101. DOI: 10.1684/epd.2021.1360.
25. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49 (Supp. 1): 8-12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x.
26. María José Jiménez-Villegas, Lucas Lozano-García, Jaime Carrizosa-Moog. Update on first unprovoked seizure in children and adults: A narrative review. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 90 (2021) 28-33. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.03.027.
27. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224-9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00017.x.
28. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, et al. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 1997; 38: 547-52. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01139.x.
29. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community- based study in the UK B. *Brain* 2000; 123: 665-76. DOI: 10.1093/brain/123.4.665.
30. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 627-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70172-1.
31. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-322. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70383-0.
32. Yang L zhi, Guo Y, Wang Z qiang, Zhang C qi. A population-based analysis of the global burden of epilepsy across all age groups (1990–2021): utilizing the Global Burden of Disease 2021 data. *Front Neurol.* 12 de diciembre de 2024; 15. DOI: 10.3389/fneur.2024.1448596.
33. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics.* mayo de 2017;139(5): e20163908. DOI: 10.1542/peds.2016-3908.
34. Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, Takumi I, Yamamoto H, Iida K, et al. Incidence and Prevalence of Epilepsy in Japan: A Retrospective Analysis of Insurance Claims Data of 9,864,278 Insured Persons. *J Epidemiol.* 2023; advpub. DOI: 10.2188/jea.JE20220316.

35. Warner DF, Fein HL, Schiltz NK, Vu L, Szaflarski M, Bensken W, et al. Incident Epilepsy Among US Medicare Beneficiaries, 2019: Differences by Age, Sex, and Race/Ethnicity. *Neurology*. 2024;103 7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209804.
36. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Vol. 54, *NEUROEPIDEMIOLOGY*. Ist Ric Farmacol Mario Negri IRCCS, Dept Neurosci, Milan, Italy; 2020. p. 185-91. DOI: 10.1159/000503831.
37. Faught E, Richman J, Martin R, Funkhouser E, Foushee R, Kratt P, et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries. *Neurology*. 14 de febrero de 2012;78(7):448-53. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182477edc.
38. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-8. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x.
39. Jussi O. T. Sipilä, Reetta Kälviäinen. Adult onset epilepsy incidence in Finland over 34 years: A nationwide registry study. *European journal of neurology* 2022; 29:605-608. DOI: 10.1111/ene.15141
40. Hernández-Ronquillo L, Thorpe L, Pahwa P, et al. Secular trends and population differences in the incidence of epilepsy. A population-based study from Saskatchewan, Canada. *Seizure* 2018; 60: 8-15. DOI: 10.1016/j. Seizure.2018.05.018.
41. García-Martín G, Serrano-Castro PJ. Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Rev Neurol* 2018; 67: 249-62. DOI: 10.33588/rn.6707.2018128.
42. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* Volume 139, number 5, May 2017. DOI: 10.1542/peds.2016-3908.
43. Meeraus WH, Petersen I, Chin RF, Knott F, Gilbert R. Childhood epilepsy recorded in primary care in the UK. *Arch Dis Child*. 2013;98(3):195–202. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302237.
44. Sillanpää ML, Camfield P, Löyttyniemi E. The changing incidence of childhood epilepsy in Finland. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 117 (2024) 20-27. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.008.
45. Epilepsy: a public health imperative. ISBN 978-92-4-151593-1. © World Health Organization 2019.
46. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Scientific World Journal*. 2015; 2015: 602710. 2015. DOI: 10.1155/2015/602710.
47. Hu Y, Shan Y, Du Q, Ding Y, Shen CH, Wang S, et al. Gender and Socioeconomic Disparities in Global Burden of Epilepsy: An Analysis of Time Trends From 1990 to 2017. *Front Neurol*. 2021;12. DOI 10.3389/fneur.2021.643450.
48. Ayaz Z, Ali Z. GENDER DIFFERENCES IN PATIENTS WITH EPILEPSY CLASSIFIED ACCORDING TO THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY CLASSIFICATION. *Biol Clin Sci Res J*. 2024. DOI: 10.54112/bcsrj.v2024i1.915.
49. Delgado-Suárez C, García-Azorín D, Monje M, Molina-Sánchez M, Iglesias P, Kurtis M, et al. Identifying areas for improvement in epilepsy management in developing countries: an experience of neurocooperation in Cameroon. *Neurologia*. 2021; 36:29-33. DOI: 10.1016/j.nrleng.2019.02.010.
50. Quintana M, Sánchez-López J, Mazuela G, Santamarina E, Abraira L, Fonseca E, et al. Incidence and mortality in adults with epilepsy in northern Spain. *Acta Neurologica Scandinavica/Volume 143, Issue 1 / p. 27-33*. DOI: 10.1111/ane.13349.
51. Si Bao Khor, Kheng-Seang Lim, Si-Lei Fong. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 88 (2021) 56-59. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.03.024 .
52. Schnier C, Chin RF. Mortality in children with epilepsy: Cohort study using the clinical practice research datalink. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 109 (2023) 77-82. DOI 0.1016/j.seizure.2023.05.020 .

53. Mbizvo G, Schnier C, Simpson C, Chin R, Duncan S. 11.42 The scottish epilepsy deaths study (SEDS): identifying avoidable epilepsy-related deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90: 10-9. DOI: 10.1136/jnnp-2019-ABN-2.28.
54. Khor SB, Lim KS, Fong SL, Ho JH, Koh MY, Tan CT. Mortality in adult epilepsy patients in Malaysia: a hospital-based study. *Seizure*. mayo de 2021; 88:56-9. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.03.024.
55. Mbizvo G, Bennett K, Simpson C, Duncan S, Chin R. Epilepsy-related causes of mortality in people with epilepsy: a systematic review of systematic reviews. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 12 de mayo de 2022; 93. DOI: 10.1136/jnnp-2022-ABN.26.
56. Kløvgaard M. Sudden unexpected death in epilepsy in persons younger than 50 years: A retrospective nationwide cohort study in Denmark. *Epilepsia*. 21 de agosto de 2021; 62(10): 2405-15. DOI: 10.1111/EPL.17037.
57. Puteikis K. Mortality among People with Epilepsy: A Retrospective Nationwide Analysis from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 7 de octubre de 2021;18(19):10512. DOI: 10.3390/IJER-PH181910512.
58. Blank LJ, Acton EK, Willis A. Predictors of Mortality in Older Adults With Epilepsy. *Neurology*. 2020; 96:93-101. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011079.
59. Levira F, Thurman D, Sander JW, Hauser W, Hesdorffer D, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 58: 6-16. DOI: 10.1111/epi.13603.
60. Greenlund SF, Croft J, Kobau R. Epilepsy by the Numbers Epilepsy deaths by age, race/ethnicity, and gender in the United States significantly increased from 2005 to 2014. *Epilepsy Behav*. 2017; 69:28-30. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.01.016.
61. Moon HJ, Lee H, Yoon D, Koo YS, Shin JY, Lee SY. Premature Mortality and Causes of Death Among People With Epilepsy. *Neurology*. 16 de mayo de 2023;100(20): e2060-70. DOI: 10.1212/WNL.000000000000207212.
62. Trinka E, Rainer L, Granbichler C, Zimmermann G, Leitinger M. Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects. *Front Epidemiol*. 2023;3. DOI: 10.3389/fepid.2023.1081757.
63. Pickrell WO, Kerr MP. SUDEP and mortality in epilepsy: The role of routinely collected healthcare data, registries, and health inequalities *Epilepsy & Behavior*. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106453
64. Kløvgaard M, Lynge TH. Epilepsy-Related Mortality in Children and Young Adults in Denmark. *Neurology*. 2022; 98: e213-e224. DOI:10.1212/WNL.00000000000013068.
65. Casotto V, Ranzato F, Girardi P. Increasing epilepsy-related mortality: A multiple causes of death study in Northern Italy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 94 (2022) 1-6. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.11.003.
66. Beghi E, Giussani G, Costa C. The epidemiology of epilepsy in older adults: A narrative review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the Elderly. *Epilepsia*. 2023; 64:586–601. DOI: 10.1111/epi.17494
67. Liu Q, Tan B, Zhang J. Premature mortality risk in individuals with convulsive epilepsy: Results from a longitudinal, prospective, population-based study. *Epilepsy Research* 197 (2023) 107243. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107243.
68. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. noviembre de 1997; 38 (11 Suppl): S6-8. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb06130.x.
69. Giussani G, Falcicchio G, Neve AL, Costagliola G, Striano P, Scarabello A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: A critical view of the literature. *Epilepsia Open*. 2023; 8:728-57. DOI: 10.1002/epi4.12722.

70. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP. *Neurology*. 2017;89: 170-7. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004094.
71. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011; 10:961-8. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70193-4.
72. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology*. 28 de enero de 2020; 94(4). DOI: 10.1212/WNL.00000000000008741.
73. Haridas B, Chuang DT, Nei M, Kang JY. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention. *Semin Neurol*. 2022;42: 658-64. DOI: 10.1055/a-1960-1355.
74. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. Type, Etiology, and Duration of Epilepsy as Risk Factors for SUDEP. *Neurology*. 2023; 101: 2257-65. DOI: 10.1212/WNL.00000000000207921.
75. Tomson T, Sveinsson O, Carlsson S, Andersson T. Evolution over time of SUDEP incidence: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsia*. 2018; 59: 120-4. DOI: 10.1111/epi.14460.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

5

La historia clínica en epilepsia.**Diagnóstico diferencial
de las crisis epilépticas
según la edad.****AUTORES:**

- *Luisa María Arrabal Fernández*
- *Luis Lobato Pérez*

REVISORES:

- *Juan Luis Becerra Cuñat*
- *Pablo Quiroga Subirana*

Pregunta 5.1.- ¿Qué valor diagnóstico tiene la historia clínica en pacientes con CE y epilepsia?

La definición de historia clínica (HC) se ha ido modificando a través de los años. Actualmente podría definirse como el conjunto de documentos, en cualquier tipo de soporte, donde se obtienen datos, valoraciones e información de cualquier tipo sobre la situación y evolución clínica de un paciente a lo largo de un proceso asistencial, y la actividad de los profesionales relacionada con el mismo.

Es bien conocido y aceptado por todos los neurólogos y neuropediatras que la HC y el examen físico son la base para la evaluación de las crisis epilépticas, aunque esto está respaldado en la literatura solo por opiniones de expertos [1,2]. Las causas más frecuentes de errores diagnósticos son una inadecuada HC y una incorrecta interpretación del registro EEG [3].

Existen muy pocos estudios poblacionales aleatorizados que evalúen el rendimiento diagnóstico de la HC. Una serie de casos ha demostrado que con la historia y examen físico se puede llegar al 85% de diagnóstico en caso de sospecha de CE [4]. Una HC adecuada ayuda a la correcta identificación de los eventos paroxísticos, con una tasa de error entre 5-25%, mejorando los resultados cuando la realizan neurólogos o neuropediatras [5]. Los datos obtenidos de un testigo mejoran la precisión en el diagnóstico diferencial respecto a los datos obtenidos exclusivamente por el paciente (que puede haber presentado alteración de conciencia): del 90% al 100% en síncope vs epilepsia, 76% a 83% en epilepsia vs episodios paroxísticos no epilépticos (EPNE), y del 93% a 95% en síncope vs EPNE [6]. En otro estudio observacional prospectivo en el cual se mostró a 172 participantes dos videos de CE, demostró que el 71,4% consiguió una correcta identificación de las CE [7]. Actualmente, es de gran utilidad la grabación casera del episodio crítico [9,10,11].

Un error en el diagnóstico de epilepsia podría conllevar un inadecuado uso de recursos, restricciones en la actividad habitual del paciente con afectación en sus expectativas educativas y laborales, así como presentar efectos adversos de los medicamentos anticrisis (MAC). Y, por otro lado, un retraso en el diagnóstico podría conllevar consecuencias importantes para el paciente [2].

En la revisión sistemática de Alessi [12] se describe que el retraso diagnóstico varía en los estudios entre el 16-77%. No se han encontrados datos de factores relevantes con suficiente evidencia. El retraso es más frecuente en crisis no motoras como consecuencia del fallo del reconocimiento por parte de las mismas de paciente y médicos de atención primaria. Otros potenciales factores de riesgo incluyen problemas en el neurodesarrollo del paciente y factores socioeconómicos.

Evidencias	Nivel
La evaluación clínica inicial (HC y exploración) son esenciales para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes que sufren una primera crisis epiléptica	II
La fiabilidad diagnóstica de la historia clínica aumenta cuando es realizada por un neurólogo o neuropediatra con formación especializada en epilepsia	II
La información aportada por un testigo válido puede permitir una correcta clasificación de la CE en un elevado porcentaje de casos	II

Pregunta 5.2.- ¿Qué datos son fundamentales en la HC del paciente con epilepsia?

La anamnesis es crucial en la aproximación inicial a un paciente con epilepsia y debe recoger una descripción minuciosa del episodio ocurrido. Esta información debe obtenerse del propio paciente cuando sea posible (aunque puede verse afectada por la posible alteración de conciencia y la amnesia postictal) y de los familiares o testigos que lo han presenciado. Dado que son episodios muy impactantes la descripción puede ser inconsistente, influida en ocasiones por el propio investigador (sobre todo si se repite la anamnesis) y la estimación de la duración de las crisis suele ser exagerada [2].

La revisión de la literatura no apoya un modelo concreto de historia clínica, por lo que nos hemos de basar en opiniones de expertos. Requiere tiempo y pericia, con un buen conocimiento de las manifestaciones complejas de la epilepsia. Los episodios deben ser descritos de forma específica y por separado cada uno de ellos.

En la tabla 5.1 se señalan los datos clínicos que deben recogerse en la HC.

En la anamnesis es de gran importancia la cronología de síntomas y signos [13]. Debe recabarse la afectación de conciencia (completa o parcial), coloración cutánea, tono muscular, movimientos anómalos, relajación de esfínteres o cualquier signo acompañante durante el episodio [14]. Los síntomas iniciales nos permiten diferenciar, en la mayoría de pacientes, las CE de inicio focal de las generalizadas; y además el análisis de las auras aporta un valor localizador [4,15,16].

La clasificación de las CE de la ILAE (2017) estandariza y concreta los términos sobre algunos síntomas y signos [17]. Algunos datos semiológicos tienen valor predictivo, como la presencia de actividad automática crítica aislada en la epilepsia focal del lóbulo temporal, el 62,3% de los pacientes que la presentan desarrollan epilepsia refractaria [18]. La presencia de síntomas postictales como afasia o paresia de Todd tienen un valor para lateralización y localización. Hay que recoger las condiciones en las que aparece la CE, su relación con el sueño o el despertar; así como posibles factores precipitantes. Debemos interrogar por episodios similares o eventos previos como ausencias, mioclonías o clonías focales que han podido pasar inadvertidos y retrasar el diagnóstico [11].

El 40% de pacientes que han tenido una CE generalizada tónico-clónica previamente han tenido algún otro tipo de CE sutil [2]. Cuando existen episodios recurrentes es de gran ayuda la grabación de los mismos para obtener información [9,10,11]. También, hay que investigar la causa de las CE (estructural, autoinmune, infecciosa, genética, metabólica o desconocida) para intentar realizar una clasificación sindrómica y etiológica, dada las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que comporta [14,17].

Tras la anamnesis debemos ser capaz de delimitar si el episodio se trata realmente de una CE, clasificarla según la semiología y tratar de encuadrarla según la etiología y en determinados casos en un síndrome epiléptico concreto. Hay que valorar también el impacto en la vida del paciente a todos los niveles.

Tabla 5.1. Datos de Historia Clínica en paciente con posible CE y epilepsia.

Antecedentes familiares	• Historia familiar de CE o epilepsia • Enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas.
Antecedentes personales	• Antecedentes obstétricos • Desarrollo psicomotor y rendimiento escolar • Crisis febriles durante la infancia • Antecedentes de TCE o infecciones del SNC • Comorbilidades: psiquiátrica, neurológica, sistémicas • Hábitos tóxicos • Tratamientos concomitantes
Enfermedad actual (referido por paciente y testigo fiable)	- Cronología de los eventos paroxísticos - Detallada descripción de los episodios (preictal, ictal y postictal) - Afectación de conciencia, síntomas motores, automatismos, alteración de lenguaje, parálisis de Todd... - Investigar episodios previos desapercibidos (mioclonías, ausencias, auras) - Síntomas generales/sistémicos y posibles enfermedades asociadas (incluida psiquiátrica) - Detención o regresión del desarrollo psicomotor o rendimiento escolar - Impacto en la calidad de vida del paciente y la familia
Exploración	- Exploración neurológica completa - Exploración física general

Los datos más relevantes que se deben incluir se resumen en la tabla 5.2.

En la HC deben recogerse de forma detallada los antecedentes familiares, sobre todo de epilepsia o enfermedades neurológicas. Los antecedentes personales, deben incluir datos obstétricos, perinatales, desarrollo psicomotor y escolarización y comorbilidades. Se deben incluir posibles factores predisponentes (TCE, infecciones del SNC) [15]. Hay que recoger hábitos tóxicos, fármacos y otras patologías neurológicas, psiquiátricas o sistémicas.

Tabla 5.2. Datos ictales, pre- y postictales de relevancia en la historia clínica

Síntomas preictales	• Auras (valor localizador) • Condiciones relacionadas: relación con el sueño, factores precipitantes • Fiebre o cuadro infeccioso concomitante
Síntomas ictales	• Edad de inicio, duración, frecuencia, patrón • Primera manifestación y secuencia clínica posterior • Afectación de conciencia, reactividad y recuerdo • Actividad motora: localización y características • Otras manifestaciones sensoriales, vegetativas, psíquicas.
Síntomas postcríticos	• Duración y manifestaciones clínicas: focalidad neurológica, somnolencia, cefalea, confusión, alteración del lenguaje...

Evidencias	Nivel
La historia clínica debe constar de anamnesis minuciosa, antecedentes personales y familiares, y una exploración completa general y neurológica	III
La historia debe recoger síntomas preictales, ictales y postictales	III
Los antecedentes personales y familiares pueden orientarnos a la etiología de las CE o síndrome epiléptico	III

Pregunta 5.3.- ¿Qué datos fundamentales en la exploración deben buscarse en el paciente con CE y epilepsia?

El objetivo del examen físico es determinar la posible etiología de las CE. Debe ser completa y minuciosa. Puede ser más relevante si se realiza próxima al evento crítico puesto que se pueden evidenciar déficits neurológicos con valor localizador (parálisis de Todd, afasia transitoria...). Una exploración anormal tras una primera CE, puede predecir su recurrencia [19]. Además, se debe valorar el estado cognitivo, psíquico, social y conductual.

La exploración sistemática debe incluir [2,20]:

- Inspección general: examen de la piel (síndromes neurocutáneos) y presencia de rasgos dismórficos.
- Exploración cardiovascular: tensión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco o presencia de soplos (diagnóstico diferencial con eventos cardiogénicos).
- Exploración neurológica: alteración neurológica focal, signos de hipertensión intracraneal, alteración cognitiva, signos meníngeos, etc.
- Valoración cognitiva y psíquica del paciente (para realizar el diagnóstico diferencial con las crisis psicógenas no epilépticas) así como del desarrollo psicomotor en pacientes pediátricos.

En la tabla 5.3 se recogen hallazgos en la exploración que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de las CE.

Tabla 5.3. Hallazgos importantes en el examen físico

Sistema	Hallazgo	Importancia potencial
Apariencia general	• Mala cooperación, exageración, dramatización	• Comorbilidad psiquiátrica
Constantes vitales	• Fiebre • HTA • Bradi/taquicardia • Alteraciones del ritmo	• Infección SNC • Encefalopatía hipertensiva • Síncopes • Arritmias cardíacas (QT)
Cabeza y cuello	• Papiledema • Lengua o mejilla mordida • Laceración facial • Alteraciones perímetro cefálico en niños	• Hipertensión intracraneal • En lateral o punta (orienta a psicógeno) • Errores innatos del metabolismo (EIM)
Cardiovascular	• Caída TAS > 20mmHg o TAD > 10mmHg en bipedestación • Ritmo cardíaco irregular / Soplo cardíaco • Caída TAS > 50mmHg o asistolia > 3s con masaje carotídeo	• Síncope por hipotensión ortostática • Síncope cardiogénico • Síncope por hipersensibilidad carotídea

Tabla 5.3.(CONT.)

Sistema	Hallazgo	Importancia potencial
Aparato respiratorio	• Tos • Apneas (en neonatos)	• Sincope tusígeno • Crisis sutiles / sepsis
Gastrointestinal	• Hepatomegalia • Ictericia, cirrosis, pancreatitis, ascitis, eritema palmar o ginecomastia	• Errores innatos del metabolismo (EIM) • Alcoholismo crónico, riesgo crisis por abstinencia
Musculo-esquelético	• Fracturas hueso largo inexplicable • Luxación posterior del hombro	• Pérdida brusca de conciencia y caída • Crisis tónico-clónica generalizada
Piel	• Cicatrices lineales corte • Marcas de punción • Manchas café con leche, efélides, neurofibroma cutáneo • Máculas acrómicas, fibromas subungueales, adenoma sebáceo • Hemangiomas capilares faciales • Máculas hipopigmentadas • Xerosis cutánea, ictiosis, alteración pelo	• Comorbilidad psiquiátrica • Consumo de drogas • Neurofibromatosis • Esclerosis Tuberosa • Síndrome Sturge-Weber • Hipomelanosis de Ito • EIM
Sistema nervioso	• Déficits neurológicos focales • Hemiatrofia de extremidades • Retraso psicomotor / discapacidad intelectual • Hipotonía relevante en lactante	• Lesión estructural cerebral • Lesión cerebral intrauterina/ pediátrica • EIM / genopatías • EIM / enfermedades neuromusculares
Oftalmológico	• Cataratas, alteraciones corneales	• EIM

Evidencias	Nivel
Una completa exploración neurológica orienta la etiología de las CE	IV
Realizar una exploración sistémica, dermatológica y psicológica ayuda al diagnóstico diferencial de CE con crisis no epilépticas	IV

Pregunta 5.4.- ¿Qué procesos paroxísticos pueden simular una CE en la infancia y en la vida adulta?

Cualquier alteración o daño cerebral transitoria puede simular una CE. Hay que distinguir entre una CE provocada por una alteración aguda y una epilepsia. Se deben incluir en el diagnóstico diferencial de las CE todos aquellos episodios autolimitados que se manifiesten con alteraciones de la conciencia, la atención o la percepción, o que presenten movimientos anormales. [21,22,23,24]. El diagnóstico erróneo de epilepsia es relativamente frecuente, con tasas que oscilan entre 4% y 30% según diversos estudios [1,9]. Los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) más frecuentes según la edad están recogidos en las tablas 5.4 y 5.5. En ocasiones, aunque no se trate de una epilepsia, la enfermedad subyacente puede ser incluso más grave, por lo que nos centraremos en aquellos episodios que tienen un carácter más “benigno”.

Por su frecuencia, destacamos los siguientes TPNE según la edad [25]:

1) TPNE EN EL NEONATO

- **Temblor neonatal o tremulaciones:** puede estar presente hasta en el 50% de los neonatos. Son movimientos rítmicos de igual amplitud que afectan a extremidades o a mentón y que se pueden provocar por estímulos sensoriales. Ceden con la contención. No asocian alteración de conciencia ni síntomas vegetativos.

- **Mioclono neonatal benigno del sueño:** mioclonías que se repiten en salvas, generalizadas o de extremidades que ocurren durante el sueño, suelen durar menos de 1 hora. Ceden al despertar al niño.

2) TPNE EN EL LACTANTE

2.1) Relacionados con la hipoxia

- **Espasmo del sollozo cianótico:** aparecen entre los 6 meses y los 3 años, y se producen por accesos de llanto súbito que terminan provocando una apnea con cianosis y posterior pérdida de conciencia, hipotonía, y en ocasiones rigidez y clonías. Se recuperan espontáneamente sin postcrítico. La clave diagnóstica es la presencia de desencadenante: frustración, dolor, ira o traumatismo leve. No requieren pruebas complementarias para su diagnóstico.

- **Espasmo del sollozo pálido:** semiología igual al anterior, aunque el mecanismo de producción es un síncope vasovagal por mecanismo cardioinhibitorio, existiendo un llanto leve o incluso sin llanto. Se recomienda realización de EKG para descartar QT largo.

2.2) Relacionados con el movimiento:

- **Mioclonías benignas del lactante:** flexión cefálica con extremidades superiores en extensión y abducción, breves, a veces en salvas. Pueden provocarlas la excitación y la frustración. Aparecen entre los 3 y 9 meses por lo que es importante el diagnóstico diferencial con los espasmos epilépticos.

- **Estremecimientos:** detención de actividad sin afectación de conciencia con un temblor rápido (como un “escalofrío”). Puede ser muy frecuente y está relacionado con situaciones emocionales.

- **Crisis tónicas reflejas del lactante:** contracción tónica con extensión de extremidades, apnea y congestión facial que se desencadenan por cambios de posición o estímulos táctiles. Duran entre 3 y 10 segundos. Desaparecen meses después.

- **Tortícolis paroxística benigna:** episodios recurrentes de flexión lateral del cuello que ceden en pocos días. No presentan afectación de conciencia. En ocasiones evolucionan a vértigo paroxístico benigno o migraña.

- **Vértigo paroxístico benigno:** episodios bruscos y breves de inestabilidad en los que el niño se queda pálido, asustado, inmóvil, que en ocasiones se acompañan de nistagmo y vómitos y que recurren de forma periódica. Remiten antes de los 5 años. Se relacionan con la migraña.

- **Síndrome de Sandifer:** posturas distónicas con hiperextensión o flexión lateral del cuello con irritabilidad y opistótonos. Son secundarias a la presencia de reflujo gastroesofágico por lo que son más frecuentes tras las comidas.

- **Conductas de autoestimulación:** movimientos rítmicos estereotipados que implican a la pelvis y extremidades inferiores, con balanceo y aducción de muslos, en ocasiones con presión en la zona digital (por ejemplo, por cinchas de la trona o sillas de paseo). Se pueden acompañar de sudor, congestión facial, rigidez y finalmente relajación y tendencia al sueño. Ceden con la distracción.

- **Head banging / Head rolling / Body rocking:** distintos tipos de movimientos rítmicos cefálicos o incluso de balanceo de todo el cuerpo que se inician en el primer año de vida. Suelen realizarse en la primera fase del sueño. Son más frecuentes en niños con discapacidad neurológica o sensorial.

- **Estereotipias:** conductas motoras rítmicas y repetitivas. Son frecuentes en pacientes con trastornos del neurodesarrollo.

3) TPNE EN LA INFANCIA [26,27]:

- **Tics:** movimientos o sonidos estereotipados, involuntarios, sin propósito, repetitivos e irresistibles. El niño es capaz de precipitarlos cuando se le solicita. Empeoran con el estrés. Es el trastorno del movimiento más frecuente en la infancia.

- **Mirada fija y paro del comportamiento:** cuando el niño está aburrido o inactivo, con expresión facial indiferente y sin parpadeo. Ceden al llamar su atención.

- **Parasomnias:** del sueño NREM (terrores nocturnos, despertar confusional, sonambulismo) o del sueño REM (pesadillas, enuresis).

- **Síncopes:** se explica en el adulto.

4) TPNE EN LA ADOLESCENCIA: las crisis funcionales no epilépticas psicógenas es el TPNE más frecuente en esta franja de edad, en los que los TPNE son similares a los de la edad adulta.

Tabla 5.4. Diagnóstico diferencial de los TPNE en la edad pediátrica.

Crisis anóxicas	Síncopes Espasmos del sollozo
Secundarios a enfermedades sistémicas	Patología cardíaca, respiratoria, o digestiva Alteraciones metabólicas Fármacos y drogas
Crisis psicógenas	Rabietas Ataques de pánico y ansiedad Crisis de hiperventilación Crisis psicógenas no epilépticas (CPNE) Conductas auto estimulatorias S. Munchausen por poderes
Trastornos paroxísticos del sueño	Narcolepsia-Cataplexia Síndrome de apnea obstructiva del sueño Sonambulismo Terrores nocturnos Pesadillas Ritmias motoras Enuresis nocturna Mioclonías hípnicas Parálisis hipnagógica
Trastornos paroxísticos motores no epilépticos	Mioclonías benignas del lactante Tortícolis paroxístico benigno del lactante Desviación ocular benigna del lactante Síndrome de Sandifer Espasmus nutans Tics, estremecimientos Hiperekplexia Discinesias iatrogénicas Tremulaciones del recién nacido Estereotipias y ritmias motoras
Miscelánea	Vértigo paroxístico benigno Migraña Síndrome periódico Ensoñaciones

5) TPNE EN LA EDAD ADULTA:

- Síncope: constituye un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias. Su incidencia aumenta con la edad y con la presencia de enfermedad cardiovascular.

Entre los factores precipitantes se incluyen la tos, la micción, el impacto emocional, la venopunción o la visión de sangre o instrumental médico, el ejercicio, la ingesta de alimentos, la maniobra de Valsalva, la exposición a ambientes calurosos o la bipedestación prolongada. Durante el episodio, es común la presencia de flacidez muscular con una recuperación rápida. Un factor relevante en los errores diagnósticos de CE es la presencia de sacudidas mioclónicas, que se conocen como “síncope convulsivo”. Estas sacudidas mioclónicas pueden presentarse hasta en el 53-90% de los pacientes con síncope [28, 29], especialmente en episodios prolongados o cuando la caída del paciente impide la recuperación inmediata en decúbito horizontal. Dichas sacudidas suelen ser inferiores a 10 (“regla del 10/20”), de carácter arrítmico, asimétrico o multifocal [23. 28]. La recuperación puede prolongarse, particularmente en pacientes con comorbilidades, deterioro cognitivo o edad avanzada [21]. (Tabla 5 y 6).

<

>

Tabla 5.5. Diagnóstico diferencial del trastorno paroxístico no epiléptico en la edad adulta [1,24] [3-5]

Síncopes	Neurocardiogénico
	Vasovagal
	Ortostático
	Cardíaco: Alteraciones del ritmo cardíaco, QT largo y otras alteraciones estructurales
Cerebrovascular	Fenómeno de Limb-shaking
	Ataque isquémico transitorio
	Amnesia global transitoria
	Drop attacks
	Fenómeno de robo de la subclavia
Migraña	Migraña con aura
	Aura sin dolor
	Migraña vertebro-basilar
Trastornos del movimiento	Distonías
	Tics
	Hiperekplexia
	Mioclono benigno nocturno no epiléptico
	Ataxia paroxística
	Temblor
	Discinesias paroxísticas
	Cambio de tono/distonía en la parálisis cerebral
Trastornos del sueño/ Parasomnias	Narcolepsia
	Parálisis del sueño
	Alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas
	Terrores nocturnos
	Sonambulismo
	Sueños vívidos

<

Psicógenas	Crisis psicógenas no epilépticas (CPNE)
	Hiperventilación en crisis de ansiedad
	Ataques de pánico
	Estados disociativos / trastornos conversivos
	Despersonalización / desrealización
Encefalopatías tóxico-metabólicas	Hepática / renal
	Tóxicos
	Hiper / hipoglucemia
	Alteraciones iónicas
	Ingesta / privación de alcohol
	Ingesta / privación de drogas o fármacos
Sensoriales	Vértigo paroxístico / trastornos vestibulares
	Alucinaciones asociadas a déficit sensorial (S. Charles-Bonnet)
	Síntomas visuales y auditivos
Alteraciones gastrointestinales	Cólicos abdominales recurrentes
	Vómitos cíclicos
	Parasitosis
Fenómenos endocrinos paroxísticos	Feocromocitoma
	Síndrome carcinoide
	Insulinoma
Otros trastornos neurológicos	Hipertensión intracraneal
	Esclerosis múltiple
	Alteraciones autonómicas
	Quiste coloideo del III ventrículo
	Malformación de Chiari

>

Tabla 5.6. Diferencias entre síncope convulsivo y crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas [23] (1)including epileptic seizure (ES

	CEGTC	Síncope convulsivo
Contexto	Privación del sueño, al despertar o durante transición vigilia-sueño	Bipedestación prolongada, esfuerzo, ejercicio, venopunción, maniobra de Valsalva, emoción intensa o dolor, tos.
Síntomas previos	Sensación epigástrica ascendente, alucinaciones olfatorias o gustativas, miedo, déjà vu o jamais vu	Visión en túnel, náuseas, diaforesis, palidez, mareo, audición “amortiguada”, dolor cervical
Duración	Alrededor de 1-2 minutos	< 30 segundos
Ojos	Abiertos	Habitualmente cerrados
Actividad motora	Estereotipados, sincronizados, que se intensifican y progresan, típicamente con más de 20 sacudidas.	Breves, asimétricas o multifocales. Habitualmente menos de 10 (“regla 10/20”)
Evolución temporal	Inicio súbito y rápido con una intensificación progresiva hasta alcanzar máxima gravedad	Inicio súbito y rápido que progresa hasta alcanzar máxima intensidad
Vocalizaciones	Grito ictal al inicio con convulsiones generalizadas	No presentes
Signos autonómicos	Cianosis con convulsiones tónico-clónicas generalizadas (GTCs), taquicardia.	Palidez, sudoración, ortostatismo
Incontinencia urinaria	Frecuente en CGTC	Presente 25%
Mordedura lingual	Lateral (>90% especificidad)	En punta o ausente
Síntomas post-ictales	Confusión, dolor muscular, frotamiento nasal (nose-wiping) postictal	Recuperación rápida, astenia, mareo
Hallazgos en EEG	Descargas epileptiformes interictales o crisis electrográficas ictales	Enlentecimiento difuso o supresión

- Crisis funcionales o crisis psicógenas no epilépticas (CPNE): Más frecuente en pacientes de sexo femenino y entre los 20 y 30 años. En un 10%-40% de los casos pueden coexistir con epilepsia [23, 24]. Aunque ningún signo clínico es patognomónico de CPNE, ciertos hallazgos pueden orientar el diagnóstico, como la duración prolongada con componente motor que duran más de 2 minutos, movimientos de extremidades asíncronos y movimientos laterales de la cabeza, especialmente si presentan actividad coordinada alternante de agonistas y antagonista [23]. El “patrón de referencia” para establecer el diagnóstico es la monitorización vídeo-EEG con registro de al menos un episodio típico. (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Diagnóstico diferencial entre crisis psicógenas no epilépticas y crisis epilépticas [21,23] (1,4)including epileptic seizure (ES

Característica clínica	Crisis Psicógenas No Epilépticas	Crisis Epilépticas
Demografía		
Edad	Más común entre 15-25 años	Mayor incidencia en la infancia y en ancianos
Sexo	Relación M:H de 3:1	Ligeramente más frecuente en hombres
Comorbilidad psiquiátrica	Frecuente	Puede estar presente (mayor que en la población general)
Síntomas		
Sugestionabilidad	Común	No común, excepto durante procedimientos de activación
Curso clínico	Fluctuante	Estereotipado
Ocurrencia durante el sueño	No ocurre; si se reporta, es probable que sea pseudosueño	Común
Duración	Frecuentemente prolongada (>3 min)	Corta (a menudo <2 min)
Amnesia	Variable, a veces conscientes durante la crisis, con recuperación rápida	Común
Signos		
Vocalización	Llanto, gemidos o gritos	Grito ictal al inicio en crisis tónico-clónicas generalizadas
Incontinencia	Puede estar presente	Frecuente en crisis tónico-clónicas generalizadas
Cierre ocular	Cierre ocular durante la crisis es común	A menudo los ojos están abiertos
Reflejo corneal	Normal	Disminuido con pupilas dilatadas
Habla	Discurso emotivo y tartamudeo ictal	Afasia ictal y postictal (común en epilepsia del lóbulo temporal)

Característica clínica	Crisis Psicógenas No Epilépticas	Crisis Epilépticas
Manifestaciones motoras		
Motoras	Sacudidas, movimientos descontrolados, agitación, temblores, contracciones bruscas con inicio y final abruptos	Movimientos tónico-clónicos bilaterales, automatismos orales o manuales; finalización lenta en crisis tónico-clónicas generalizadas
Sincronía	Asincrónicos	A menudo sincrónicos
Discontinuidad	Sí (con pausas y reinicio)	No
Empuje pélvico	Común	Poco común, excepto en crisis del lóbulo frontal
Flacidez corporal	Prolongada	Poco común (excepto en crisis atónicas o parálisis de Todd)
Examen físico	Resistencia a la apertura ocular, caída de la mano sobre la cara desviada, evidencia de fijación visual	Mordedura lateral de la lengua, respuesta plantar extensora, evidencia de lesión relacionada con la crisis (ej., luxación de hombro)
Electroencefalograma		
EEG interictal	No hay anomalías epilépticas	Anomalías epilépticas frecuentemente presentes
EEG ictal	Artefactos usuales debido al movimiento, músculo, etc.	Crisis electrográfica focal o generalizada
EEG postictal	Normal, con actividad posterior conservada	Lentificación o supresión de la actividad de fondo

- **Episodios amiloides o Amyloid spells.** Se presentan en el contexto de angiopatía amiloide cerebral y consisten en episodios breves, recurrentes y estereotipados, que incluyen fenómenos positivos similares a crisis epilépticas y negativos semejantes a un ataque isquémico transitorio, generalmente con una duración inferior a 30 minutos. Los síntomas positivos suelen manifestarse como parestesias transitorias con propagación gradual a partes contiguas del cuerpo. Se cree que su etiología está relacionada con la depresión cortical propagada inducida por el efecto irritante de la hemosiderina, mientras que los síntomas negativos se atribuyen a la oclusión y el espasmo de los vasos cerebrales tras la deposición de amiloide [23].

- **Fenómeno de Limb-shaking:** Puede confundirse con crisis epilépticas motoras focales. Se caracteriza por movimientos breves, bruscos, toscos e involuntarios que afectan un brazo o una pierna, con una duración de segundos a minutos, resolviéndose al eliminar el estímulo que limita la perfusión cerebral, habitualmente al sentarse o adoptar decúbito. Estos episodios pueden ocurrir varias veces al día y desencadenarse por movimientos que reducen la perfusión cerebral, como levantarse de una posición sentada o la hiperextensión del cuello. Suele estar asociado a obstrucción carotídea crítica [21,24].

- **Discinesias paroxísticas:** Episodios de movimientos involuntarios anormales, predominantemente distónicos, también coreiformes, sin pérdida de conciencia, y en algunos casos precedidos por sensaciones extrañas, que se pueden confundir con el aura de las CE. Las discinesias paroxísticas cinesiogénicas son las que más se pueden confundir con CE, ya que suelen ser breves y afectar a un hemisferio. Suelen desencadenarse por movimientos como levantarse o iniciar la marcha. El consumo de alcohol, cafeína o el estrés pueden precipitarlas [23].

- **Trastornos del sueño:** Como la cataplejía que consiste en la pérdida brusca del tono postural, habitualmente tras un estímulo emocional o las parasomnias del sueño REM, caracterizadas por actividad motora variada, en ocasiones abigarrada, que ocurre habitualmente en el último tercio del sueño. Los episodios no son tan estereotipados como las CE [1]. En algunos casos, pueden confundirse con CE del lóbulo frontal, por lo que se recomienda realizar un vídeo-EEG o polisomnograma para confirmar el diagnóstico [23]. La escala FLEP (Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias) puede ser de utilidad para diferenciar estas entidades, con una sensibilidad del 71,4% y una especificidad cercana al 100%. En esta escala, una puntuación ≤ 0 sugiere parasomnia, mientras que una puntuación >3 es indicativa de epilepsia [30]. (Tabla 5.8).

Tabla 5.8. Diagnóstico diferencial Epilepsia del lóbulo frontal y Parasomnias (FLEP)*.

Característica clínica		Puntuación
¿A qué edad tuvo el paciente su primer evento clínico?	< 55 años	0
	55 años	-1
¿Cuál es la duración de un episodio típico?	< 2 min	+1
	2-10 min	0
	> 10 min	-2
¿Cuántos episodios ocurren habitualmente en una sola noche?	1 - 2	0
	3 - 5	+1
	> 5	+2
¿A qué hora de la noche ocurren más frecuentemente los episodios?	En los 30 minutos tras inicio del sueño	+1
	Otro momento (incluye ausencia de patrón definido)	0
¿Se asocian los eventos con un aura definida?	Si	+2
	No	0
¿El paciente alguna vez deambula fuera del dormitorio durante los episodios?	Si	-2
	No (o incierto)	0
¿Realiza el paciente conductas complejas dirigidas (p. ej., coger objetos, vestirse) durante los episodios?	Si	-2
	No (o incierto)	0
¿Existe historia clara de postura distónica prominente, extensión tónica de una extremidad o calambres durante los episodios?	Si	+1
	No (o incierto)	0

Característica clínica		Puntuación
¿Son los episodios altamente estereotipados o variables en su naturaleza?	Altamente estereotipados	+1
	Algo de variabilidad / incierto	0
	Altamente variables	-1
¿El paciente recuerda los episodios?	Si, recuerdo lúcido	+1
	No o recuerdo vago	0
¿El paciente habla durante los episodios y, si es así, existe recuerdo posterior de ese discurso?	No	0
	Si, solamente sonidos o palabras sueltas	0
	Si, habla coherente con recuerdo incompleto o sin recuerdo	-2
	Si, habla coherente con recuerdo claro	+2
Puntuación total		

* Escala no validada en Castellano.

Evidencias	Nivel
Determinados trastornos paroxísticos pueden confundirse con crisis epilépticas	I
Los trastornos que más comúnmente generan confusión con CE son síncope, crisis psicógenas no epilépticas, ataques isquémicos transitorios, migrañas, amyloid spell y trastornos paroxísticos del sueño	IV
El diagnóstico diferencial más difícil en ocasiones lo constituyen las CPNE, especialmente ante su coexistencia en pacientes con epilepsia	III

Pregunta 5.5.- ¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la infancia?

Las pruebas complementarias deben fundamentarse en los antecedentes del paciente, las características del episodio, la exploración clínica y los trastornos más prevalentes según la edad. En la mayoría de los casos, una anamnesis y exploración clínica completas serán suficientes para distinguir entre TPNE y epilepsia. En este segundo caso son necesarias otras pruebas para apoyar el diagnóstico [36]. Si existen antecedentes familiares de enfermedades cardíacas, muerte súbita o epilepsia, o en aquellos con patología cardíaca previa, discapacidad intelectual, autismo o rasgos dismórficos, se deberá profundizar en la evaluación [34,35].

- **Electroencefalograma (EEG):** técnica de elección para establecer el diagnóstico de epilepsia y puede aportar información sobre el tipo de crisis o síndrome epiléptico. Dado que los hallazgos varían significativamente con la edad, especialmente en el periodo neonatal, requiere valoración por personal especializado. Habitualmente se emplean maniobras de provocación y, en ocasiones, es necesaria la monitorización video-electroencefalográfica prolongada [20].
- **Estudio de neuroimagen:** Indicada ante crisis de inicio focal, alteración en la exploración clínica u otros indicios que sugieran lesión del SNC. La resonancia magnética cerebral es el método de elección, dado su mayor rendimiento diagnóstico y la ausencia de radiación ionizante. El TC cerebral se reserva para situaciones de urgencia en las que no se disponga de RM cerebral. La ecografía cerebral puede resultar útil en niños con fontanela anterior permeable [14]. No está indicada inicialmente en pacientes con clínica compatible con TPNE, epilepsia generalizada primaria o sospecha de epilepsias autolimitadas de la infancia [36].
- **Análisis sanguíneo:** no están indicados de rutina cuando el episodio ya ha cedido, aunque deben de tenerse en cuenta ya que permiten descartar patologías metabólicas o endocrinas que imiten o desencadenen crisis sintomáticas agudas, por lo que deben orientarse según la clínica, la exploración y la coexistencia de otras alteraciones sistémicas. En casos orientativos y buscando la etiología puede ser necesario ampliar el estudio metabólico: aminoácidos en suero, amonio, lactato, piruvato y ácidos grasos de cadena larga, entre otros [35].
- **Estudio urinario.** Se debe valorar en casos de disminución de conciencia la solicitud de tóxicos en orina ante la posibilidad de ingesta accidental.
- **Electrocardiograma de 12 derivaciones.** Imprescindible en el estudio de todo paciente con pérdida de conciencia [14,34]. Se ampliará el estudio cardiológico en casos seleccionados.
- **Estudio del líquido cefalorraquídeo.** Indicado en caso de sospecha de infección del SNC, hemorragia subaracnoidea (HSA) con neuroimagen negativa [20] o estado epiléptico de reciente inicio y etiología indeterminada (NORSE) [14].
- **Estudios genéticos:** con el desarrollo de las técnicas (NGS) ha mejorado la sensibilidad de los estudios y nos pueden ayudar en el estudio de determinados síndromes y orientar el tratamiento y el pronóstico [35,36].

Evidencias	Nivel
Las pruebas complementarias deben individualizarse según antecedentes, características del episodio y exploración clínica	IV
El EEG es una prueba clave para apoyar el diagnóstico y orientar la clasificación de crisis y síndromes epilépticos; puede requerir monitorización prolongada con activaciones	III
La RM cerebral es la técnica de neuroimagen de elección en la infancia; la TC se reserva para situaciones de urgencia y la ecografía puede ser útil con fontanela permeable	III
El ECG es recomendable en el estudio de pacientes con pérdida de consciencia	III
Los estudios genéticos pueden contribuir a la caracterización etiológica y orientar pronóstico y tratamiento en síndromes y encefalopatías del desarrollo	II

Pregunta 5.6.- ¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la edad adulta?

La elección de los estudios dependerá del tipo de episodio clínico, la edad y los antecedentes del paciente, y del contexto en que se realice la evaluación: urgencias, hospitalización o consulta. Es fundamental interpretar cada prueba dentro del contexto global del paciente, ya que ninguna debe utilizarse de manera aislada para establecer el diagnóstico [34].

- Análisis sanguíneo. En un primer tiempo para descartar patologías metabólicas o endocrinas que puedan imitar o causar crisis sintomáticas agudas. El estudio básico debe incluir: hemograma completo, glucemia, iones incluyendo calcio y magnesio, función renal, función tiroidea, proteína C reactiva, entre otros. En casos seleccionados se podría incluir:
 - Prolactina. Su medición puede orientar si se detecta un aumento de al menos el doble de los niveles en los primeros 20 a 60 minutos tras el episodio. Un valor aumentado sugiere CGTC, sin embargo, un resultado normal no permite establecer con seguridad el diagnóstico de CPNE. Además, es útil para diferenciar entre CGTC de otros tipos de eventos, pero no es útil para diferenciar síncope de CPNE o crisis focales. Deben considerarse factores que pueden elevar la prolactina, como el embarazo, la actividad física o sexual reciente, el hipotiroidismo primario y determinados fármacos [24]. Actualmente, la evidencia no respalda su uso de forma rutinaria [14].
 - Ácido láctico. Su medición durante las primeras dos horas tras el evento puede ser útil para diferenciar CGTC de otros tipos de eventos, utilizando un punto de corte sugerido de 2,4 mmol/L [34]. No obstante, no permite discriminar entre CGTC y otras crisis. Tampoco permite diferenciar entre CGTC y otros tipos de crisis. Actualmente, la evidencia no respalda su uso de forma rutinaria [14].
 - Creatina quinasa (CK). Su elevación puede no ser útil para discriminar CGTC de otros eventos, debido a que puede tardar hasta 24h en aumentar de forma significativa, por lo que no se recomienda su uso para descartar CGTC [34].
 - Tóxicos, drogas o alcohol en sangre u orina.

- **Grabación de video ambulatorio.** Diversos estudios han reportado una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 89% y 75% respectivamente, en la evaluación mediante video. Los estudios han sido realizados valorando únicamente un video por paciente, con lo que la grabación de sucesivos episodios se estima que aumente la fiabilidad diagnóstica [9]. La interpretación por un neurólogo especializado en epilepsia incrementa notablemente la capacidad diagnóstica [14]. Se recomienda, idealmente, la instalación de un sistema de grabación en el dormitorio, sin embargo, también se han obtenido resultados favorables con videos grabados con teléfonos inteligentes, especialmente cuando se brinda educación al paciente para su correcta grabación. Adicionalmente, esta técnica puede funcionar como herramienta de cribado para la realización de video-EEG, contribuyendo a la reducción de listas de espera [9]. La principal limitación es la posible omisión de la grabación del inicio de las crisis o del cuerpo completo del paciente.
- **Estudio vascular.** Ante la sospecha de un origen isquémico, se recomienda evaluar los troncos supraaórticos mediante ecografía Doppler, angioTC o angioRM. En determinados casos, también resulta útil estudiar las arterias intracraneales.
- **Estudio cardiológico.** Se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones para ayudar a identificar alteraciones que puedan simular una crisis epiléptica [14]. Ante la sospecha de síncope cardiogénico, se debe considerar un estudio más amplio, que incluya holter-ECG, ecocardiograma o test de mesa basculante.
- **Estudio del líquido cefalorraquídeo.** Se debe considerar una punción lumbar cuando el cuadro clínico sugiere infección del SNC, HSA con neuroimagen normal o estado epiléptico de reciente inicio y etiología indeterminada (NORSE) [1,20]. También es recomendable en casos de sospecha de epilepsia de origen autoinmune [1].
- **Estudio inmunológico.** La detección de anticuerpos neuronales puede asociarse a crisis sintomáticas agudas en el contexto de una encefalitis autoinmune; sin embargo, dado su baja frecuencia en la epilepsia de nuevo inicio, su estudio solo debe considerarse cuando existan características clínicas sugestivas [1].
- **Electroencefalograma (EEG).** Es la prueba de elección para confirmar el diagnóstico de epilepsia. Su rendimiento diagnóstico es mayor cuando se realiza dentro de las primeras 24 horas [1], por lo que se recomienda efectuarlo idealmente en las 72 posteriores al episodio [14]. Cabe destacar que aproximadamente el 3% de las personas sin epilepsia pueden presentar descargas epileptiformes; por ello, un EEG anormal no equivale de forma concluyente a epilepsia, debiéndose evitar la sobreinterpretación, especialmente en presencia de variantes de la normalidad [1]. Asimismo, el EEG no debe utilizarse para excluir el diagnóstico de epilepsia [14]. Ante resultados no concluyentes o persistencia de dudas diagnósticas, se aconseja la monitorización video-electroencefalográfica [20].
- **Estudio de neuroimagen.** Recomendado ante la sospecha de crisis de inicio focal, cambio en el tipo de crisis, alteraciones en la exploración clínica u otros indicios de lesión del SNC. La resonancia magnética es la técnica de elección, reservándose el TC para situaciones de urgencia.

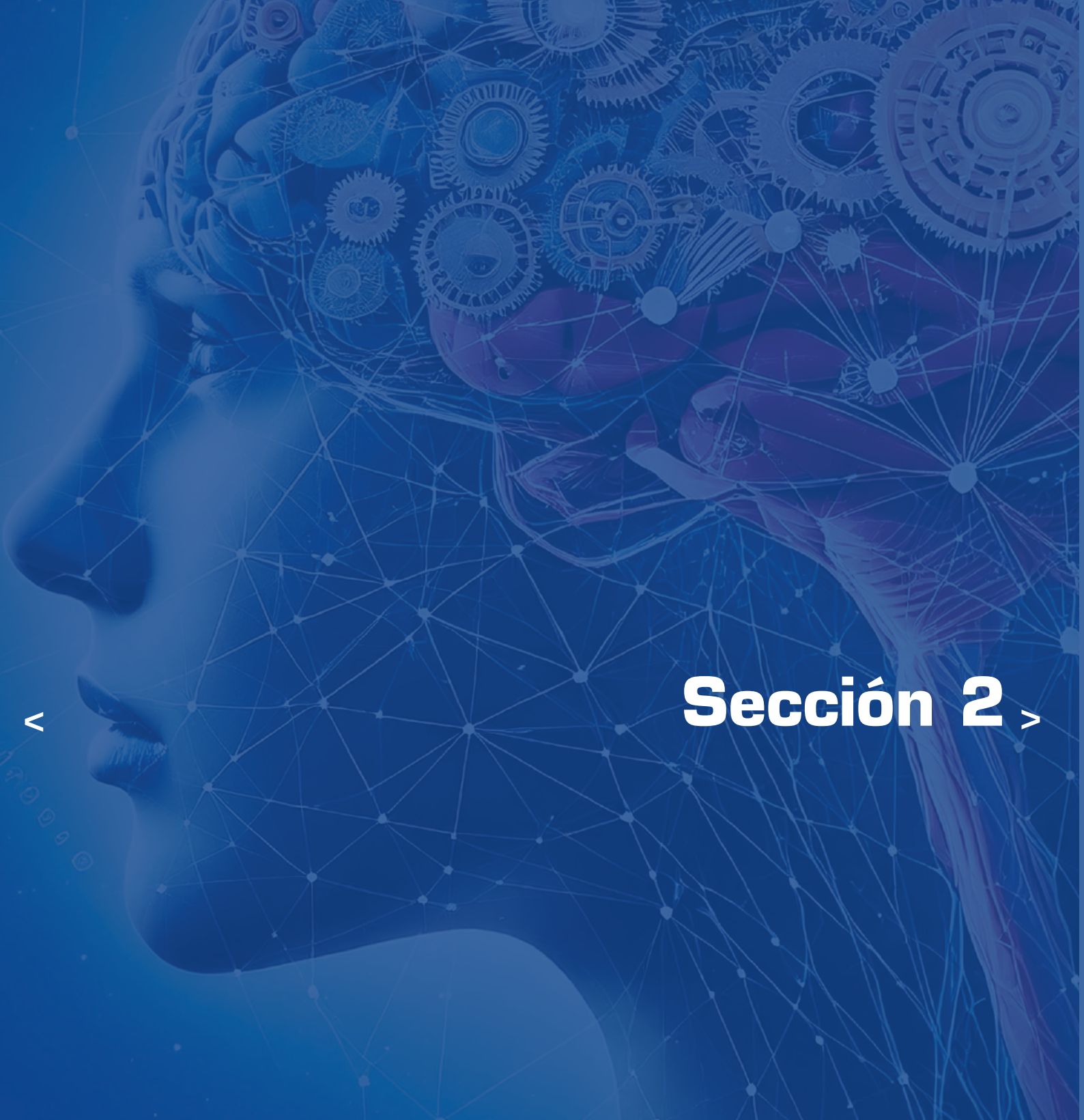
Evidencias	Nivel
Los estudios analíticos pueden ayudar a detectar posibles etiologías de las CE	III
Se debe realizar un ECG de 12 derivaciones para descartar eventos que simulen una crisis epiléptica	II
El EEG es relevante en el diagnóstico de CE, mejorando la sensibilidad si se realiza en las primeras 24 horas y con activaciones específicas	III
El EEG no debe emplearse para excluir el diagnóstico de epilepsia.	II
Las grabaciones domiciliarias pueden ayudar en el diagnóstico si son evaluadas expertos en epilepsia.	IV
La monitorización vídeo-EEG es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de CE y para su clasificación	II
La RM de cráneo es de elección. La TC craneal solo está indicada en situaciones de urgencia	II
No debe emplearse el ácido láctico, la prolactina ni la creatina quinasa sanguínea para confirmar ni descartar el diagnóstico de epilepsia	III
El estudio del LCR solo está indicado si se sospecha infección del SNC o HSA con neuroimagen negativa	III
Los estudios genéticos pueden ayudar a la caracterización de la epilepsia, así como en el tratamiento y pronóstico	II

Recomendaciones	Grado
Los pacientes con sospecha de epilepsia deben ser evaluados por neuropediatras y neurólogos con formación y experiencia en epilepsia	B
El diagnóstico diferencial de la epilepsia se basa en la historia clínica y la exploración	B
Las pruebas complementarias deben individualizarse en cada caso	R-SAdE
En alteraciones de conciencia se debe realizar estudio cardiológico	C
El EEG se debe realizar en pacientes con sospecha de CE para apoyar el diagnóstico	C
La monitorización vídeoEEG debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las CE cuando la evaluación clínica y EEG con activaciones no es concluyente	B
La RM craneal es la prueba de neuroimagen de elección	B
Se realiza TC craneal en casos urgentes	B
Las grabaciones domiciliarias pueden ayudar en el diagnóstico de epilepsia	C
Se deben realizar estudios genéticos en los casos familiares o de encefalopatías epilépticas del desarrollo	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Wirrell E. Evaluation of First Seizure and Newly Diagnosed Epilepsy. *Continuum* (Minneapolis Minn). 2022 Apr 1;28(2):230-260. doi: 10.1212/CON.0000000000001074.
2. Provincial Guidelines for the Management of Epilepsy in adults and Children. The Epilepsy Implementation Task Force EITF and EpLinN The Epilepsy Research Program of the Ontario Brain Institute. 2020 <https://ontarioepilepsyguidelines>. [Último acceso: 28-Febrero-2025].
3. Oto MM. The misdiagnosis of epilepsy: Appraising risks and managing uncertainty. *Seizure* 2017; 44: 143-6. doi: 10.1016/j.seizure.2016.
4. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. SIGN Epilepsy Guideline. Healthcare Improvement Scotland. May 2015. Revised 2018. https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf. [Último acceso: 28-Febrero-2025].
5. Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure* 2008; 17: 431-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2007.12.010>.
6. Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, et al. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia* 2007; 48: 1062-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01018.x
7. Chen M, Jamnadas-Khoda J, Broadhurst M, et al. Value of witness observations in the differential diagnosis of transient loss of consciousness. *Neurology* 2019; 92: 92. doi: 10.1212/WNL.0000000000007017.
8. Muayqil TA, Alanazy MH, Almalak HM, et al. Accuracy of seizure semiology obtained from first-time seizure witnesses. *BMC Neurol* 2018; 18: 135. doi: 10.1186/s12883-018-1137-x.
9. Ricci L, Boscarino M, Assenza G, Tombini M, Lanzone J, Di Lazzaro V, Casciato S, D'Aniello A, Morano A, Di Gennaro G; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording. *Neurol Sci.* 2021 Apr;42(4):1301-1309. doi: 10.1007/s10072-021-05040-5.
10. Goodwin E, Kandler RH, Alix JJ. The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review. *Seizure* 2014; 23: 480-2. doi: 10.1016/j.seizure.2014.02.008.
11. Nowacki TA, Jirsch JD. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure* 2017; 49: 54-63. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.002.
12. Alessi N, Perucca P, McIntosh AM. Missed, mistaken, stalled: Identifying components of delay to diagnosis in epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Jul;62(7):1494-1504. doi: 10.1111/epi.16929.
13. Bender del Busto JE. Algunas consideraciones en relación al método clínico en la epilepsia. *Rev Cubana Neurol Neurocir* 2017; 7: 1-5.
14. Jones KEA, Howells R, Mallick AA, Paul SP, Dey I. NICE guideline review: Epilepsies in children, young people and adults NG217. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2023 Dec;108(6):416-21. doi: 10.1136/archdischild-2022-324427.
15. Schachter, SC. Evaluation of the first seizures in adults. Wolters Kluwer Health. <https://www.upToDate.com/contents/evaluation-and-management-of-the-first-seizure-in-adults> [Último acceso: 28-Febrero-2025].
16. Angus-Leppan H. First seizures in adults. *BMJ* 2014; 348: 2470. doi: 10.1136/bmj.g2470.
17. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30. doi: 10.1111/epi.13670.
18. Serrano P, Payan M, Quiroga P, Fernandez J, Parrón T. Predictive model for refractoriness in temporal lobe epilepsy based on clinical and diagnostic test data. *Epilepsy Res.* 2012; 101: 113-21. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.03.009.

19. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, et al. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure* 2017; 49: 46-53. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.006.
20. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurología*. Edición Revisada Junio 2023 Mar;31(2):121-9..
21. Alwaki A, Abualia M, Sun Y. Evaluation and Management of Acute Transient Loss of Consciousness. *Med Clin North Am*. 2025 Mar;109(2):485-495. doi: 10.1016/j.mcna.2024.09.009.
22. Pana R, Labbé A, Dubeau F, et al. Evaluation of the “non-epileptic” patient in a tertiary center epilepsy clinic. *Epilepsy Behav* 2018; 79: 100-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.11.001.
23. Feyissa AM, Bower JH. Evaluation of the Patient With Paroxysmal Spells Mimicking Epileptic Seizures. *Neurologist*. 2023 Jul 1;28(4):207-217.doi:10.1097/NRL.0000000000000469.
24. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC Jr, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord*. 2020 Dec 1;22(6):716-738. doi: 10.1684/epd.2020.1234.
25. López Lafuente A, Duat Rodríguez A, Cáceres Marzal C, Abeledo Gómez A. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:305-317. <http://aeped.es/protocolos/>. [Último acceso: 28-Febrero-2025].
26. Curt X, Hamad H. Psychogenic non epileptic seizures. Wylie’s treatment of epilepsy principles and practice, 6 ed. Wolters Kluwer Health 2015. Chapter 40.
27. Di Mario FJ. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 208-21. doi: 10.1016/j.spen.2006.09.002.
28. Shmueli S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology* [Internet]. 2018;90(15):e1339-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000005301>
29. Cheshire WP Jr. Syncope. *Continuum (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):335-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000444>
30. Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia* [Internet]. 2008;49(9):1581-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01602.x>
31. Choi YJ, Han MY, Lee EH. Children with transient loss of consciousness: Clinical characteristics and the effectiveness of diagnostic tests. *Pediatr Neonatol*. 2020 Dec;61(6):584-591. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.06.006.
32. Villafane J, Miller JR, Glickstein J, Johnson JN, Wagner J, Snyder CS, Filina T, Pomeroy SL, Sexson-Tejtel SK, Haxel C, Gottlieb J, Eghtesady P, Chowdhury D. Loss of Consciousness in the Young Child. *Pediatr Cardiol*. 2021 Feb;42(2):234-254. doi: 10.1007/s00246-020-02498-6.
33. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97. doi: 10.1111/epi.13057.
34. Patel J, Tran QK, Martinez S, Wright H, Pourmand A. Utility of serum lactate on differential diagnosis of seizure-like activity: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2022 Nov;102:134-142. doi: 10.1016/j.seizure.2022.10.007.
35. Millevert C, Weckhuysen S; ILAE Genetics Commission. ILAE Genetic Literacy Series: Self-limited familial epilepsy syndromes with onset in neonatal age and infancy. *Epileptic Disord*. 2023 Aug;25(4):445-453. doi: 10.1002/epd.20026.
36. Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, Peck K, Walton N, Sheidley BR, Lippa N. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2023 Apr;32(2):266-280. doi: 10.1002/jgc4.1646. Epub 2022 Oct 24.

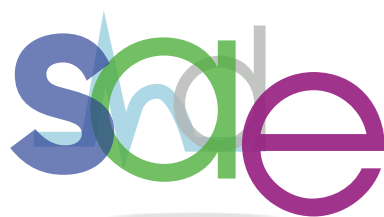


Sección 2 >

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



Electroencefalografía de superficie

AUTORES:

- Manuel Caballero Martínez
- María José Postigo Pozo

REVISORA:

- Iratxe Maestro Saiz

Pregunta 6.1.- ¿El electroencefalograma de rutina es una herramienta útil en el manejo de la epilepsia?

El EEG de rutina continúa siendo una herramienta esencial en epilepsia, trastornos del sueño y en pacientes con alteración del nivel de conciencia [1,2]. Ofrece una excelente resolución temporal y una ventana directa a la función cerebral [1]. Las señales registradas en el EEG de superficie se originan, fundamentalmente, en la actividad postsináptica de redes neuronales que se activan de forma sincrónica en la corteza cerebral [1].

Se considera EEG de rutina aquel cuya duración oscila entre 20 y 30 minutos, con o sin vídeo sincronizado (VEEG), y que generalmente incluye el estado de reposo del paciente y, al menos, técnicas de activación básicas como la estimulación fótica, la hiperventilación y, en casos seleccionados, la privación previa de sueño [2].

El registro VEEG no solo puede confirmar el diagnóstico de epilepsia, sino que también permite, en muchas ocasiones, clasificar el tipo de crisis [3,4]. Además, el VEEG es especialmente útil para el manejo de los medicamentos anticrisis (MAC) en pacientes con epilepsia y en la evaluación de pacientes críticos, en particular para la detección precoz de estatus epiléptico y encefalopatías [2,4].

En epilepsia, el VEEG de rutina es de gran utilidad ante una sospecha clínica, ya que permite reconsiderar un diagnóstico inicial, orientar la clasificación del paciente e identificar cambios en los patrones ictales [5].

Asimismo, facilita valorar la sospecha y la monitorización de un estatus epiléptico no convulsivo, estimar la respuesta a la MAC, decidir si procede una monitorización prolongada y/o una evaluación prequirúrgica, y aportar información relevante para la capacidad de conducción, entre otros aspectos [5].

Como se detalla más adelante en este capítulo, es importante considerar la relevancia de la detección de actividad epileptiforme interictal o ictal en el registro de rutina [5].

Evidencia	Nivel
El EEG de rutina es una herramienta útil y sigue siendo pilar en el diagnóstico y manejo de la epilepsia	II

Pregunta 6.2.- ¿Son imprescindibles unos requisitos técnicos mínimos recomendados en la realización de un estudio EEG de rutina para que se considere una prueba útil en el diagnóstico de epilepsia?

La Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) y la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) llegaron a un consenso sobre las recomendaciones y los requisitos mínimos para realizar un EEG [4,6]. Se recomienda seguir estos estándares técnicos, fundamentalmente para lograr una elevada calidad de los registros [2] y la máxima homogeneidad posible entre distintos laboratorios, que permita un registro eficiente y comparar resultados con otros centros respectivamente [6].

Estas recomendaciones se resumen a continuación [4,6]:

- Electrodo: se recomienda utilizar electrodos de cazoleta de oro o de plata, aplicados individualmente con gel conductor. Se consideran aceptables los gorros de electrodos si las impedancias son adecuadas (ver más adelante). No se recomiendan de forma rutinaria los electrodos de aguja subdérmica, que deben limitarse a pacientes en estado estuporoso o comatoso cuando la colocación de otros electrodos esté dificultada.

Los electrodos deben colocarse siguiendo la disposición del sistema 10-20. Si es posible, es preferible utilizar el montaje de 25 electrodos de la IFCN, que añade 6 electrodos subtemporales al sistema 10-20 y sigue la nomenclatura del sistema 10-10. Estos electrodos facilitan una mejor detección de descargas epileptiformes en epilepsia del lóbulo temporal mesial y pueden ser una alternativa no invasiva en estudios prequirúrgicos.

- Poligrafía: debe añadirse una derivación periférica de electrocardiograma (ECG) y, al menos, dos canales de electromiograma (EMG) y dos canales de electrooculografía (EOG) si existen dudas sobre movimientos oculares.
- Vídeo: en todos los EEG de rutina debería registrarse vídeo sincronizado, con al menos una cámara. Esto es indispensable si se sospechan eventos de interés clínico.
- Impedancias: al inicio de cada registro de EEG es recomendable evaluarlas. Preferiblemente deben estar por debajo de 5 k Ω ; en ocasiones es necesario exfoliar la piel, prestando especial atención a la integridad de la misma. Se considera aceptable una impedancia menor de 10 k Ω .
- Condiciones de registro y de evaluación: en la práctica actual no se consideran aún clínicamente relevantes las frecuencias por encima de 100 Hz en el EEG de superficie. Para digitalizar una señal, se recomienda una frecuencia de muestreo al menos 2,5 veces superior a la frecuencia máxima de la señal a registrar; por ello se propone una frecuencia de muestreo mínima de 256 Hz.

En la revisión del VEEG se recomiendan filtros entre 0,5 Hz y 70 Hz y una sensibilidad de 7 μ V/mm en adultos y de 10 μ V/mm en niños. En cualquier caso, debe existir la posibilidad de variar la ganancia de cada canal de forma independiente, ajustar el tiempo de barrido, visualizar mapas de voltaje, hacer anotaciones sobre el registro, aplicar filtros de red y modificar los filtros de paso alto y bajo según sea necesario.

- Almacenamiento de datos: se recomienda archivar todo el registro de EEG y el vídeo de los eventos de interés clínico. Es recomendable utilizar formatos CSV (Comma Separated Values) o EDF (European Data Format) para poder exportar con facilidad los datos de EEG si fuese necesario.
- Duración: de forma general, se recomienda una duración de 20 minutos en un EEG basal y de 30 minutos en un EEG con actividad de sueño. Debe individualizarse la duración y el momento del registro según la sospecha clínica. Por ejemplo, se sugiere reservar la primera hora de la mañana para sospecha de epilepsia mioclónica juvenil; en niños, el periodo posprandial favorece el sueño, y en lactantes con espasmos infantiles se recomienda prolongar el registro al menos 10 minutos tras despertar al paciente para incrementar la probabilidad de registrar espasmos.

En lo que respecta a las modalidades de EEG, existen multitud de variables en función de la duración del registro, del lugar donde se realice, de las técnicas de activación empleadas y de la utilización o no de vídeo. Estas opciones pueden combinarse de diferentes maneras, dando lugar a los diferentes tipos de estudios; de vigilia, de siesta diurna, de sueño nocturno o incluso monitorizaciones VEEG prolongadas con electrodos de superficie.

Evidencia	Nivel
Se requiere de unos requisitos técnicos mínimos para que el EEG de rutina sea una prueba útil y fiable en epilepsia	III

Pregunta 6.3.- ¿Es útil el uso de los diferentes tipos de estimulación durante el registro EEG en los pacientes con epilepsia?

Las técnicas de activación (provocación) deben formar parte del protocolo estándar del EEG de rutina, con el objetivo de aumentar la rentabilidad diagnóstica [4].

Entre las técnicas de activación más habituales se incluyen la hiperventilación (HV), la estimulación luminosa intermitente (ELI), la privación de sueño y otras maniobras que se describen a continuación [4].

La hiperventilación (HV) se realiza mediante una respiración regular y profunda durante 3 minutos, seguida de 3 minutos adicionales de vigilancia poshiperventilación. Se recomienda realizarla a mitad o hacia el final del registro y con los ojos cerrados.

En niños pequeños o en pacientes con déficit cognitivo pueden utilizarse molinillos para facilitar la colaboración. El paciente y/o los padres o tutores deben estar informados del riesgo de inducción de crisis durante esta técnica de activación.

Se consideran contraindicaciones absolutas para la HV: antecedente de ictus hemorrágico, infarto de miocardio reciente (< 12 meses), cardiopatía grave o enfermedad pulmonar crónica, enfermedad o rasgo de células falciformes o enfermedad de Moyamoya [7].

La HV puede activar actividad epileptiforme interictal de punta-onda a 3 Hz hasta en el 80-88% de pacientes con epilepsia de ausencia infantil y actividad de punta-onda a 2-2,5 Hz hasta en el 40% de epilepsias generalizadas sintomáticas.

En epilepsia focal, la utilidad de la HV es menor: puede activar actividad epileptiforme hasta en un 6-9% de los casos y desencadenar crisis epilépticas en aproximadamente un 0,4-4% de los pacientes [8].

En cuanto a la estimulación luminosa intermitente (ELI) o fotoestimulación, debe realizarse con luz ambiente mínima y a una distancia aproximada de 30 cm de la lámpara al paciente. Se recomienda una secuencia creciente de 1-20 Hz y posteriormente descendente de 60-25 Hz, con trenes de al menos 10 s e intervalos de 7 s. Se sugiere iniciar con ojos abiertos durante 5 s, indicando al paciente que cierre los ojos y los vuelva a abrir en el tiempo restante. Esta estimulación debe realizarse antes de la HV o, al menos, 3 minutos después. En neonatos, la utilidad es menos clara y no se incluye como activación rutinaria obligatoria [8].

La única contraindicación descrita en estas recomendaciones para la ELI es el embarazo [4].

Se han descrito diversos tipos de respuesta a la ELI: fotomioclónica, fotoparoxística y fotoconvulsiva.

La respuesta fotomiogénica o fotomioclónica aparece en un 0,3% de sujetos sanos y en un 3% de pacientes con epilepsia. Se define por la presencia de clonías musculares ante el estímulo, de origen frontocervical, suele ser fisiológica y se bloquea con la apertura ocular.

La respuesta fotoparoxística se caracteriza por paroxismos bilaterales de punta y polipunta-onda, sincrónicos y simétricos, focales o generalizados. Puede aparecer en aproximadamente un 30% de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, en un 18% de epilepsia de ausencia infantil, en un 15% de epilepsia generalizada idiopática y en un 3% de epilepsias focales.

Si durante la fotoestimulación se inducen manifestaciones ictales (desde sacudidas mioclónicas hasta crisis tónico-clónicas bilaterales), se trata de una respuesta fotoconvulsiva y debe detenerse inmediatamente la estimulación.

De manera excepcional, pueden observarse respuestas a frecuencias más bajas (1-5 Hz) en epilepsias mioclónicas progresivas, como la lipofuscinosis ceróide neuronal tipo 2 (LCN tipo 2) o la enfermedad de Jansky-Bielschowsky (CLN infantil tardía) [8].

La fotoestimulación puede poner de manifiesto actividad epileptiforme generalizada en pacientes con un EEG normal en reposo (1,5%) y puede resultar determinante en el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y eventos paroxísticos no epilépticos hasta en el 2,3% de los casos [4].

En lo que respecta a la privación de sueño, no existe un protocolo universalmente establecido. Se recomienda programar el registro de sueño de lactantes y niños en el periodo posprandial y, en pacientes con sospecha de epilepsia mioclónica juvenil, realizar el EEG en horario de mañana.

Puede utilizarse melatonina (1-3 mg, 30-60 min antes del inicio del registro) como método primario de inducción del sueño en niños menores de 12 años o en pacientes que no cooperan con la privación de sueño.

Debe considerarse que no existen estudios que evalúen la seguridad de la privación parcial o total de sueño para ningún grupo de edad y que la privación de sueño es una causa frecuente de angustia en el paciente (sobre todo en niños) y en su familia [4].

Si se consigue un registro de vigilia y sueño tras privación de sueño, la rentabilidad diagnóstica del EEG puede aumentar un 30-70%, incrementando la probabilidad de detectar actividad epileptiforme interictal hasta en un 30% de pacientes con epilepsia de ausencia infantil y hasta en un 70-98% de pacientes con epilepsia generalizada idiopática.

La especificidad del EEG tras privación de sueño puede alcanzar hasta el 91,1% para el diagnóstico de epilepsia. Para optimizar recursos, debe tenerse en cuenta que, en epilepsias focales, la proporción de anomalías epileptiformes en un EEG con privación de sueño es mayor que en un segundo EEG de rutina [8].

Existen otros métodos de activación, como la realización de tareas cognitivas (cálculo mental, puzzles, lectoescritura, etc.). Estas maniobras pueden desencadenar actividad epileptiforme generalizada y pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre epilepsia focal y epilepsia generalizada, sin olvidar su valor en algunas epilepsias reflejas [8].

Tres estudios observacionales (categoría III) compararon el efecto provocador de tareas cognitivas con el de la privación de sueño, la ELI y la HV sobre la actividad epileptiforme interictal en epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias generalizadas genéticas. Concluyeron que el rendimiento de las tareas cognitivas puede superar al de la HV y la ELI, pero no al de la privación de sueño [4]. Por ejemplo, en epilepsia mioclónica juvenil, las tareas cognitivas provocaron más mioclonías que los métodos de activación convencionales [4].

Evidencias	Nivel
La hiperventilación (HV) y la estimulación luminosa intermitente (ELI) son técnicas de activación útiles para aumentar la rentabilidad diagnóstica del EEG	II-III
El EEG con privación de sueño (con registro de vigilia y sueño) incrementa de forma relevante la probabilidad de detectar actividad epileptiforme interictal	II

Pregunta 6.4.- ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del EEG de rutina en la detección de actividad epileptiforme interictal en pacientes con epilepsia?

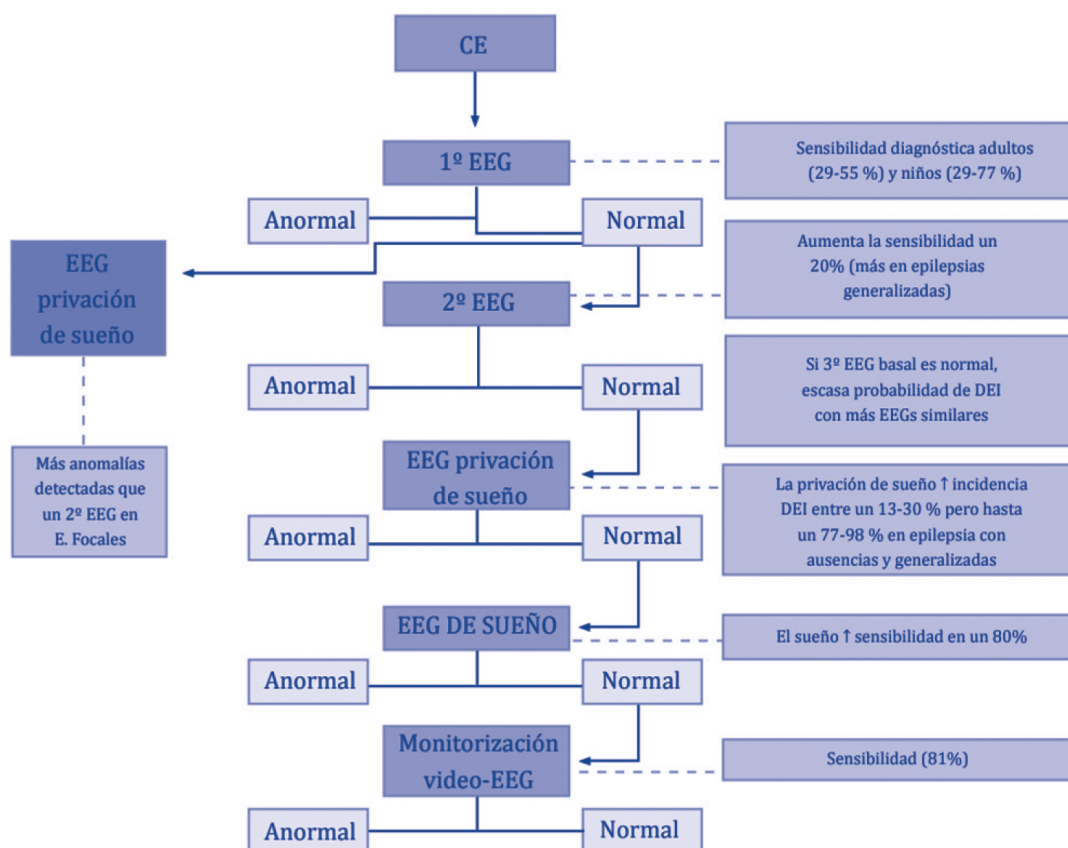
De forma general, la sensibilidad de un primer EEG de rutina para detectar actividad epileptiforme interictal es de alrededor del 50%. Esta sensibilidad aumenta con la repetición sucesiva de los estudios y puede alcanzar, en algunos casos, el 92% tras un cuarto registro [2]. En la figura 6.1 se muestra una estrategia de secuenciación de registros EEG [8].

Existen factores que modifican sustancialmente la sensibilidad del EEG basal, como el tipo de epilepsia (focal frente a generalizada; temporal frente a extratemporal). En pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut es frecuente encontrar actividad epileptiforme interictal, mientras que es menos habitual en epilepsia del lóbulo frontal [2].

Otros factores que pueden influir en la sensibilidad del VEEG incluyen la edad, el nivel de conciencia, la MAC, la frecuencia habitual de crisis, el uso de procedimientos de activación, la proximidad temporal del registro a una crisis reciente y el empleo de electrodos adicionales.

La duración del estudio también es relevante: a mayor duración del registro, mayor probabilidad de detectar actividad epileptiforme interictal. En adultos con primera crisis no provocada, un EEG ambulatorio domiciliario (home EEG) de 24 horas mostró una sensibilidad del 72%, frente a un primer EEG de rutina (11%) y un segundo EEG de rutina (22%) [9].

Figura 6.1. Estrategia de secuenciación de EEG.



La especificidad de las descargas epileptiformes interictales es superior al 90%, con una tasa de falsos positivos de 0,2-0,5% en adultos y de 1,9-3,5% en niños [2]. Sin embargo, en la práctica clínica la especificidad puede verse comprometida por la sobreinterpretación de hallazgos, un problema relativamente frecuente [10].

La sobreinterpretación suele ocurrir cuando se interpreta como epileptiforme una variante de la normalidad o un artefacto [11]. En torno al 25-30% de pacientes diagnosticados de epilepsia que no responden al tratamiento con MAC no tienen realmente epilepsia [10,12]. Estos errores suelen deberse a un entrenamiento inadecuado del profesional que interpreta el EEG y/o a sesgos relacionados con la historia clínica del paciente [10].

La IFCN propone una definición de descargas epileptiformes interictales basada en seis criterios morfológicos (figura 6.2). Estos criterios han sido evaluados ampliamente [12,13,14,15], con alta correlación interobservador [12,14] y validación de la combinación óptima de criterios [11], así como del número de descargas necesarias para un diagnóstico fiable.

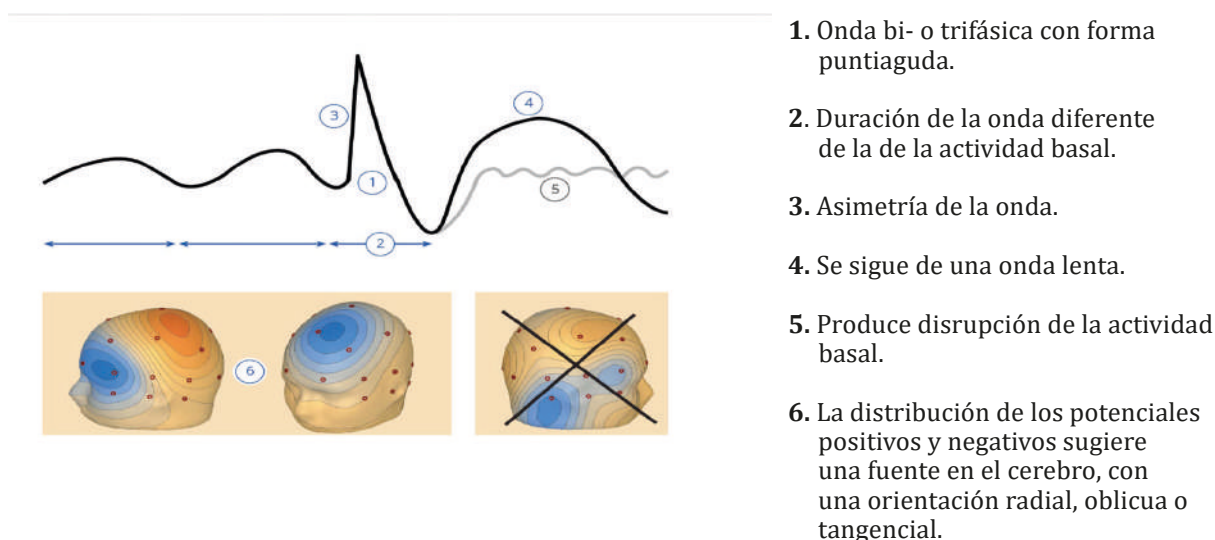
La presencia de una única descarga epileptiforme interictal que reúna al menos cinco de los seis criterios morfológicos de la IFCN muestra una especificidad del 100% y una sensibilidad del 70% (figura 6.2). Si reúne menos criterios, sería necesario registrar un mayor número de descargas para alcanzar una sensibilidad superior al 95%.

En conjunto, y considerando los distintos umbrales de repetición para cada combinación de criterios, puede alcanzarse una especificidad del 97% y una sensibilidad del 80%, con evidencia de alta calidad [12,16].

Recientemente se ha propuesto otra escala morfológica para evaluar descargas epileptiformes interictales: la escala BEMS ("Bergen Epileptiform Morphology Score") [17]. Otorga una puntuación entre 0 y 86; a mayor puntuación, morfología más típicamente epileptiforme. Con puntuaciones ≥ 58 , las descargas presentan una sensibilidad del 56-64% y una especificidad del 98-99% para el diagnóstico de epilepsia, con evidencia moderada.

Con puntuaciones inferiores en la escala BEMS es necesaria una mayor repetición de descargas, con niveles globales de sensibilidad del 60-70% y especificidad del 90-93% [18].

Figura 6.2. Criterios morfológicos de la IFCN para la identificación de descargas epileptiformes interictales.



Evidencias	Nivel
En pacientes con epilepsia, el primer EEG de rutina tiene sensibilidad moderada-baja (aprox. 30-60%) y alta especificidad para detectar actividad epileptiforme interictal	II
Los registros repetidos o de larga duración elevan la sensibilidad hasta alrededor del 80-90%	III
En pacientes con primera crisis no provocada la sensibilidad del primer EEG es baja, de menos del 20%	II
La sobreinterpretación de hallazgos en el EEG reduce su especificidad	III

Pregunta 6.5.-¿El EEG de rutina con electrodos de superficie es capaz de registrar crisis epilépticas y caracterizarlas eléctricamente?

El patrón oro para el diagnóstico de epilepsia es el registro de una crisis epiléptica (CE) clínica con correlación electroencefalográfica simultánea. La realización de EEG en las primeras 24 horas tras una CE aumenta la probabilidad de detectar alteraciones de la actividad de base y descargas epileptiformes interictales [8].

No se han encontrado datos que correlacionen el tiempo transcurrido desde la crisis con la precisión diagnóstica. No obstante, existe consenso en que cuanto antes se realice el EEG tras una crisis, mayor es su sensibilidad diagnóstica; por ello se recomienda realizarlo dentro de las primeras 72 horas [19].

Los principales tipos de crisis que se asocian de manera más o menos específica a distintos síndromes epilépticos quedan reflejados en la tabla 6.1 [8].

Tabla 6.1. Patrones EEG específicos de distintos tipos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos.

Tipo de CE	Actividad EEG	Síndrome epiléptico
Ausencias típicas	PO a 3 Hz	Epilepsia de ausencia infantil Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia con ausencias mioclónicas Epilepsia mioclónico-atónica (síndrome de Doose)
Ausencias atípicas	PO lenta < 3 Hz	Síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome de Dravet Epilepsia parcial atípica de la infancia (Aicardi)
Crisis mioclónicas / clónicas	PO rápida > 3 Hz	Epilepsia mioclónica benigna de la lactancia Síndrome de Dravet Epilepsia mioclónico-atónica Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia mioclónica sintomática

Tipo de CE	Actividad EEG	Síndrome epiléptico
Crisis mioclónicas y crisis tónicas	Polipunta	Epilepsias mioclónicas Epilepsia con crisis tónico-clónicas bilaterales Síndrome de Lennox-Gastaut (en sueño)
	Polipunta-onda	
	Ritmo reclutante (≥ 10 Hz) con aumento progresivo de amplitud y disminución paulatina de frecuencia	
Espasmo tónico	Depresión brusca de amplitud durante la crisis	Encefalopatías mioclónicas neonatales (Aicardi y Ohtahara)
	Brote-supresión interictal	Síndrome hipóxico-isquémico neonatal severo
Espasmo infantil	Atenuación brusca del voltaje o desincronización de la actividad de base (durante la crisis)	Síndrome de West
	Trazado interictal de hipsarritmia (diversos tipos)	

En un estudio prospectivo, la presencia de actividad epileptiforme interictal o de crisis tónico-clónicas bilaterales en un EEG ambulatorio de 24 horas se asoció con un riesgo tres veces mayor de recurrencia de crisis tónico-clónicas bilaterales [9].

En población pediátrica, la reducción del montaje de 21 a 8 electrodos disminuye la sensibilidad para detectar patrones ictales del 76% al 65%, mientras que la especificidad se mantiene prácticamente sin cambios (97% frente a 96%) [20].

Evidencia	Nivel
El EEG de superficie puede registrar y caracterizar crisis, aunque con sensibilidad y resolución espacial limitadas	III

Pregunta 6.6.-¿Cuál es el papel del registro EEG urgente ante la sospecha de un estado epiléptico?

El estatus epiléptico (EE) es una emergencia neurológica que representa aproximadamente el 10% de las crisis urgentes y se asocia a una mortalidad del 20% a corto plazo [21].

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define el EE como “un proceso resultante del fracaso

de los mecanismos responsables de la terminación de las crisis o el inicio de los mecanismos que conducen a crisis anormalmente prolongadas (después de un tiempo t1).

Es un proceso que puede tener consecuencias a largo plazo (después de un tiempo t2), incluyendo la lesión neuronal, la muerte neuronal y la alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de la crisis" [22].

La ILAE recomienda, por tanto, utilizar el EEG dentro de los ejes de clasificación del EE, ya que el resultado del registro influye en la elección y la intensidad del tratamiento, el enfoque clínico y, en definitiva, el pronóstico [22].

Algunas formas de EE solo pueden diagnosticarse de manera fiable mediante un registro EEG. La semiología (síntomas y signos) y el patrón electrográfico en el EE son altamente dinámicos y pueden cambiar en periodos cortos en un mismo paciente [22].

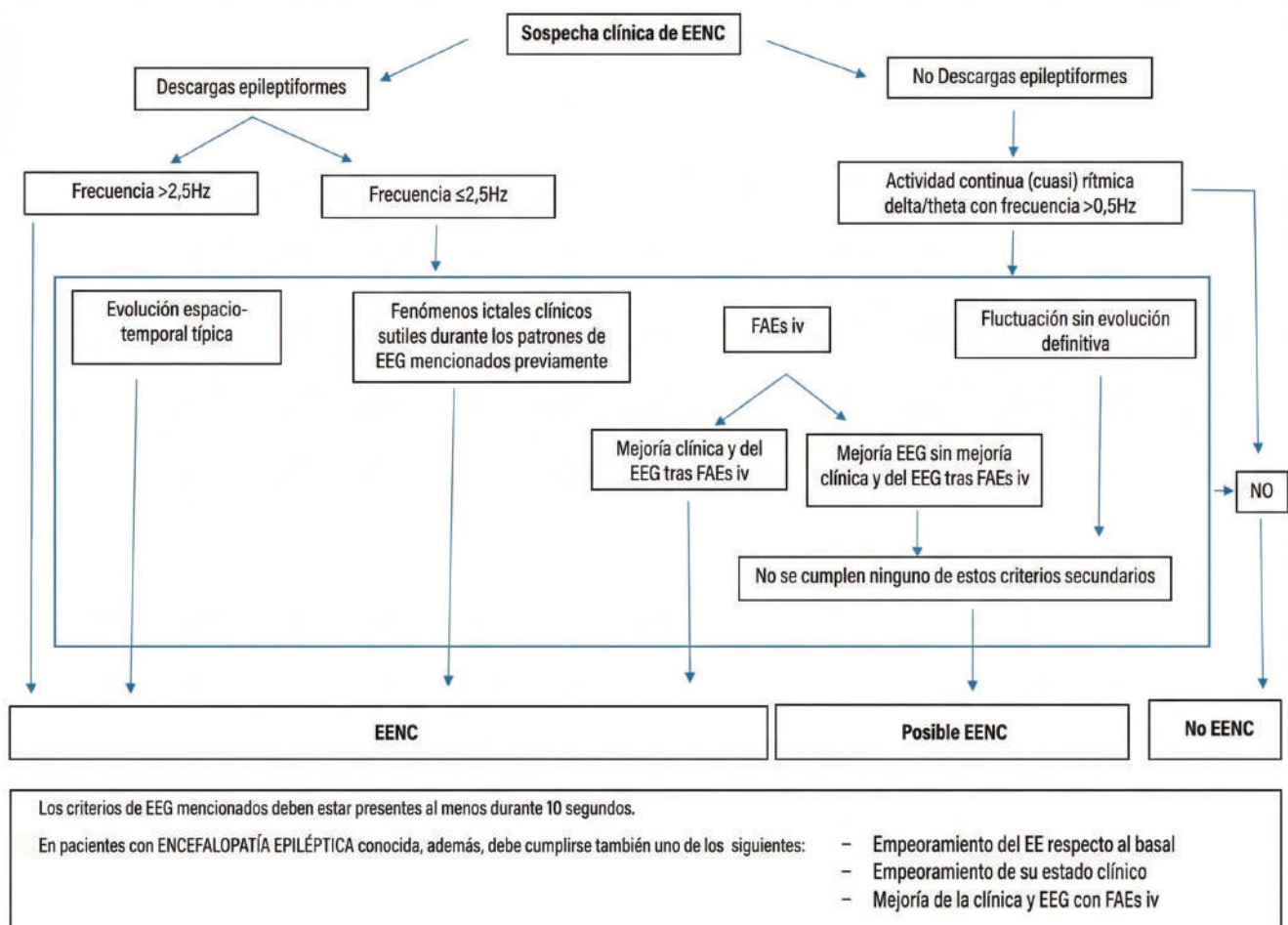
En una revisión sistemática de guías de práctica clínica (GPC) para el manejo del EE en adultos (17 guías), se concluyó que 8 GPC recomiendan un registro prolongado o continuo y 3 establecen una duración mínima de 24-48 h [23].

En el EE refractario de nueva aparición (NORSE), algunos autores concluyen que es necesaria una monitorización continua de EEG para el control de crisis, con un nivel de acuerdo del 95,8% entre evaluadores [24].

Se recomienda el uso sistemático de los criterios modificados de Salzburgo para el diagnóstico del EE no convulsivo (EENC) en pacientes con deterioro de la conciencia y sospecha clínica de esta entidad [25,26].

Por otro lado, los síntomas y signos clínicos que motivan la sospecha de EENC deben durar al menos 10 minutos y los cambios electrográficos que cumplen criterios de EENC deben estar presentes durante ≥ 10 s en un trazado EEG patológico en su totalidad [25].

Esquema de los criterios modificados de Salzburgo para EENC [26].



La monitorización continua de EEG (mcEEG) ha demostrado ser más eficaz y eficiente para detectar

crisis epilépticas en pacientes con EENC que la realización de EEG seriados, y puede aportar información pronóstica relevante.

Cuando la mcEEG no esté disponible, puede considerarse como alternativa la realización de EEG repetidos de larga duración, teniendo en cuenta que si no se detectan anomalías en las primeras horas, la probabilidad de detectarlas disminuye con el tiempo.

El registro continuo de EEG puede ayudar al control y seguimiento de la eficacia del tratamiento y aporta información pronóstica, al detectar de forma precoz la presencia de un posible EE refractario.

Los patrones EEG son un factor de riesgo independiente para predecir la evolución a EE refractario; existe una correlación positiva entre la persistencia de descargas epileptiformes interictales (DEI), descargas periódicas/pseudoperiódicas, la presencia de grafoelementos “plus” y la evolución a EE refractario.

Por lo tanto, un EEG prolongado de al menos 60 min es de gran utilidad para controlar la efectividad del tratamiento e identificar crisis epilépticas subclínicas y EE sutiles [8].

Evidencia	Nivel
El EEG es una herramienta esencial para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo	II

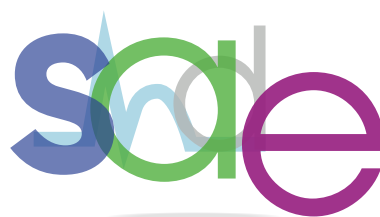
Recomendaciones	Grado
El EEG convencional debe seguir utilizándose como una herramienta fundamental, indispensable y de primera línea en el estudio, diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia	B
Se deben cumplir los requisitos técnicos mínimos a la hora de realizar un EEG convencional	C
Se recomienda que, siempre que sea posible y no existan contraindicaciones, se realicen HV y ELI durante el EEG convencional	C
Debe considerarse la realización de un EEG en privación de sueño en un entorno controlado en caso de que el primer EEG no haya mostrado actividad epileptiforme si la sospecha diagnóstica de epilepsia es firme	B
En pacientes con epilepsia y un primer EEG convencional sin anomalías epileptiformes, se recomienda repetir el EEG convencional (hasta 3-4 veces en total)	C
Debe evitarse la sobre interpretación de los hallazgos en EEG convencional	C
Cuando exista sospecha de estado epiléptico no convulsivo, debe realizarse un EEG urgente y aplicarse los criterios modificados de Salzburgo	B
Deben conocerse las limitaciones del EEG convencional en la detección y caracterización de las crisis epilépticas	C
Una correcta metodología y disponer de personal cualificado, son necesarios para obtener registros de calidad y poder homogeneizar la interpretación entre diferentes centros	R - SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Gavaret M, Iftimovici A, Pruvost-Robieux E. EEG: current relevance and promising quantitative analyses. *Rev Neurol (Paris)*. 2023 Apr;179(4):352-360. doi:10.1016/j.neurol.2022.12.008.
2. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, et al. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Apr 1;22(2):143-155. doi:10.1684/epd.2020.1151.
3. Andrade-Machado R, Benjumea Cuartas V, Muhammad IK. Recognition of interictal and ictal discharges on EEG. Focal vs generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Apr;117:107830. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107830.
4. Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, et al. Routine and sleep EEG: minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2023 Mar;147:108-120. doi:10.1016/j.clinph.2023.01.002.
5. Beniczky S, Aurlen H, Brøgger JC, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE - second version. *Clin Neurophysiol*. 2017 Nov;128(11):2334-2346. doi:10.1016/j.clinph.2017.07.418.
6. Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, et al. Routine and sleep EEG: minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2023 Mar;64(3):602-618. doi:10.1111/epi.17448.
7. Association of Neurophysiological Scientists (ANS); British Society for Clinical Neurophysiology (BSCN). Guidelines for hyperventilation during EEG recordings [Internet]. 2013 [cited 2026 Feb 28]. Available from: <https://www.bscn.org.uk/data/files/Guidelines/Hypervent.pdf>.
8. Caballero-Martínez M, Aguilar-Andújar M, et al. EEG en las CE y epilepsia. *Magnetoencefalografía*. En: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2020. p. 95-110. ISBN: 978-84-09-20877-7. Disponible en: <https://sade.org.es/>.
9. Hernandez-Ronquillo L, Thorpe L, Feng C, et al. Diagnostic accuracy of ambulatory EEG vs routine EEG in patients with first single unprovoked seizure. *Neurol Clin Pract*. 2023 Jun;13(3):e200160. doi:10.1212/CPJ.0000000000200160.
10. Amin U, Benbadis SR. The role of EEG in the erroneous diagnosis of epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Jul;36(4):294-297. doi:10.1097/WNP.0000000000000572.
11. Kang JY, Krauss GL. Normal variants are commonly overread as interictal epileptiform abnormalities. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Jul;36(4):257-263. doi:10.1097/WNP.0000000000000613.
12. Kural MA, Duez L, Sejer Hansen V, et al. Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: a clinical validation study. *Neurology*. 2020 May 19;94(20):e2139-e2147. doi:10.1212/WNL.00000000000009439.
13. Kural MA, Tankisi H, Duez L, et al. Optimized set of criteria for defining interictal epileptiform EEG discharges. *Clin Neurophysiol*. 2020 Sep;131(9):2250-2254. doi:10.1016/j.clinph.2020.06.026.
14. Jing J, Herlopian A, Karakis I, et al. Interrater reliability of experts in identifying interictal epileptiform discharges in electroencephalograms. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):49-57. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3531.
15. Tatum WO, Shellhaas RA. Epileptiform discharges: are we still defining them? *Neurology*. 2020 May 19;94(20):862-863. doi:10.1212/WNL.00000000000009432.
16. Kural MA, Qerama E, Johnsen B, et al. The influence of the abundance and morphology of epileptiform discharges on diagnostic accuracy: how many spikes you need to spot in an EEG. *Clin Neurophysiol*. 2021 Jul;132(7):1543-1549. doi:10.1016/j.clinph.2021.03.045.

17. Aanestad E, Gilhus NE, Brøgger J. A new score for sharp discharges in the EEG predicts epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2023 Jan;40(1):9-16. doi:10.1097/WNP.0000000000000849.
18. Aanestad E, Gilhus NE, Olberg HK, et al. Spike count and morphology in the classification of epileptiform discharges. *Front Neurol*. 2023 May 23;14:1165592. doi:10.3389/fneur.2023.1165592.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management (NICE guideline NG217) [Internet]. London: NICE; 2022 Apr 27 [updated 2025 Jan 30; cited 2026 Feb 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
20. Tacke M, Janson K, Vill K, et al. Effects of a reduction of the number of electrodes in the EEG montage on the number of identified seizure patterns. *Sci Rep*. 2022 Mar 17;12(1):4621. doi:10.1038/s41598-022-08628-9.
21. García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, et al. Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. *Emergencias*. 2020 Oct;32(5):353-362.
22. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-1523. doi:10.1111/epi.13121.
23. Vignatelli L, Tontini V, Meletti S, et al. Clinical practice guidelines on the management of status epilepticus in adults: a systematic review. *Epilepsia*. 2024 Jun;65(6):1512-1530. doi:10.1111/epi.17982.
24. Wickström R, Taraschenko O, Dilella R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): summary and clinical tools. *Epilepsia*. 2022 Nov;63(11):2827-2839. doi:10.1111/epi.17391.
25. Zafar A, Aljaafari D. EEG criteria for diagnosing nonconvulsive status epilepticus in comatose - an unsolved puzzle: a narrative review. *Heliyon*. 2023 Nov 17;9(11):e22393. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e22393.
26. Leitingner M, Trinka E, Zimmermann G, et al. Salzburg criteria for nonconvulsive status epilepticus: details matter. *Epilepsia*. 2019 Nov;60(11):2334-2336. doi:10.1111/epi.16361.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



Monitorización mediante registro Vídeo-Electroencefalograma (VEEG) no invasivo en una Unidad de Epilepsia

AUTORES:

- *Guadalupe Fernández-Baca Vaca*
- *Victoria E. Fernández Sánchez*

REVISORA:

- *Iratxe Maestro Saiz*

Introducción

El vídeo-electroencefalograma (VEEG) consiste en el registro simultáneo de electroencefalograma (habitualmente de superficie) y vídeo sincronizado. Esta prueba continúa siendo fundamental en el diagnóstico de las crisis epilépticas y, en muchas ocasiones, es crucial en el diagnóstico de diversos síndromes epilépticos.

El VEEG prolongado o monitorización VEEG se lleva a cabo en unidades de registro especializadas dentro de las Unidades Interdisciplinarias de Epilepsia, en pacientes con determinadas características clínicas. Las principales indicaciones para la derivación a unidades de monitorización VEEG son las siguientes:

- Diagnóstico diferencial de eventos paroxísticos no epilépticos.
- Diagnóstico del síndrome epiléptico que padece el paciente.
- Cuantificación de las crisis o monitorización del tratamiento.
- Evaluación prequirúrgica.

Es importante conocer la utilidad en cada caso, las condiciones necesarias y las limitaciones del registro VEEG de superficie, así como cumplir con las medidas generales de seguridad imprescindibles en una unidad de monitorización.

Pregunta 7.1.- ¿Es el VEEG (vídeo-electroencefalograma) prolongado eficaz en el diagnóstico diferencial entre eventos paroxísticos de carácter epiléptico y no epiléptico?

El VEEG ha demostrado ser útil tanto en el diagnóstico como en la elección del tratamiento en el 44-70% de los pacientes monitorizados, tanto en población pediátrica como adulta.

Existen factores fundamentales que influyen en la utilidad del VEEG prolongado: la duración de la monitorización y que el paciente presente una frecuencia alta de crisis.

Alving y colaboradores [1] revisaron 221 pacientes en los que se realizó monitorización VEEG y, en el 44%, el VEEG se consideró útil para el diagnóstico y el manejo del paciente.

Por otro lado, Yogarajah y colaboradores [2] concluyeron que en el 58% de los casos, el VEEG cambió el diagnóstico del paciente, especialmente en cuanto al diagnóstico diferencial entre epilepsia y eventos paroxísticos no epilépticos. Hasta el 24% de las monitorizaciones VEEG supusieron un cambio en el diagnóstico del paciente [7], fundamentalmente en pacientes que habían sido diagnosticados previamente de manera errónea de epilepsia. La situación opuesta fue menos frecuente.

En lo que respecta a la utilidad para establecer un diagnóstico sindrómico definitivo, en población pediátrica el VEEG fue útil hasta en el 70% de los casos y supuso un cambio respecto al diagnóstico inicial hasta en el 53% de los pacientes monitorizados [3,4].

El tipo de semiología ictal que presenta cada paciente puede condicionar una mayor utilidad de la monitorización prolongada [4]. En cuanto a las tasas de registro, en los eventos tónicos fue del 100%, del 94% en eventos mioclónicos y del 78% y 72% en trastornos del movimiento ocular y eventos de ausencia, respectivamente [4].

Asimismo, cuando los pacientes presentan actividad epileptiforme interictal en un VEEG de rutina, aumenta de manera significativa la probabilidad de capturar eventos epilépticos durante la monitorización prolongada ($p = 0,003$) [4].

La concordancia entre evaluadores es un marcador interesante de la utilidad real de la monitorización. En el caso específico del diagnóstico diferencial entre eventos epilépticos y no epilépticos de carácter psicógeno, diversos autores [5,6] concluyen que la mayor concordancia entre evaluadores la tuvo la detección de eventos de carácter epiléptico, seguida de una concordancia moderada en el diagnóstico de eventos paroxísticos no epilépticos de carácter psicógeno.

En muchas ocasiones, y teniendo en cuenta los recursos de cada centro, nos preguntamos cuál sería la duración más eficiente de la monitorización VEEG. En la serie previamente citada [1], se concluye que la duración media necesaria para obtener un resultado útil fue de 2,5 días. Como es de esperar, la prolongación del tiempo de monitorización se asoció con una mayor tasa de diagnósticos definitivos.

Otro aspecto que es determinante a la hora de establecer la utilidad real de los registros VEEG prolongados, es la frecuencia de crisis habitual del paciente, siendo recomendable una monitorización de más de 3 días en pacientes con crisis no diarias.

Evidencia	Nivel
El VEEG prolongado es de utilidad en el diagnóstico diferencial de eventos epilépticos y no epilépticos	II

Pregunta 7.2.- ¿Es el VEEG eficaz en la clasificación del tipo de crisis o síndrome epiléptico que padece el paciente?

Una correcta identificación de los patrones electroclínicos que pueden encontrarse en los registros VEEG facilita, en gran medida, el diagnóstico del tipo de crisis que padece el paciente e incluso, hasta en el 93% de los casos, el diagnóstico sindrómico [9].

Conocer los patrones EEG ictales e interictales descritos con mayor frecuencia en cada tipo de epilepsia por lóbulos es fundamental en la orientación diagnóstica del paciente. Se sabe que el registro VEEG ictal puede ser localizador hasta en un 72% de los casos, con mayor frecuencia en la epilepsia temporal que en la extratemporal. Hasta el 57% de los pacientes presentan inicios ictales localizados en superficie, sobre todo en epilepsia del lóbulo temporal mesial, epilepsia del lóbulo frontal lateral y epilepsia del lóbulo parietal. Los inicios ictales lateralizados son más frecuentes en la epilepsia temporal neocortical y los patrones difusos en epilepsia frontal mesial y en epilepsia occipital [18].

La falsa lateralización o localización fue más frecuente en epilepsia del lóbulo occipital (28%) y parietal (16%) [18].

En lo que se refiere al tipo de patrón, una actividad theta rítmica temporal ictal es típica de las crisis del lóbulo temporal, mientras que la actividad epileptiforme ictal focal repetitiva es más propia de las epilepsias del lóbulo frontal lateral [18].

No debemos olvidar los patrones VEEG típicos de las crisis de ausencia típicas de la infancia (punta-onda rápida generalizada), de la epilepsia mioclónica juvenil (punta y polipunta-onda rápida generalizada) y de algunas encefalopatías epilépticas y del desarrollo, como el síndrome de West (hipsarritmia y espasmos epilépticos) o el síndrome de Ohtahara (descargas paroxísticas de puntas y polipuntas de mediano-amplio voltaje que alternan con periodos de supresión), entre otros.

El tipo de respuesta a la estimulación luminosa es de gran relevancia en algunos síndromes y siempre debe realizarse y tenerse en cuenta a la hora de establecer un diagnóstico final.

En cuanto a la semiología, es imprescindible identificar cada componente de la crisis y su progresión; por ejemplo, en crisis con aura abdominal seguida de un componente automotor, el valor predictivo positivo es del 98% para el diagnóstico de epilepsia temporal [8].

Evidencia	Nivel
El VEEG es eficaz en la clasificación del tipo de crisis o síndrome epiléptico que padece el paciente	II

Pregunta 7.3.- ¿Es de utilidad la monitorización VEEG prolongada en una unidad de epilepsia para la cuantificación de crisis?

En muchas ocasiones, los pacientes no son capaces de cuantificar de manera precisa cuántas crisis han tenido desde la última visita [11,12]. Esto sucede por diversos motivos, entre ellos, que el paciente presente amnesia de los eventos y no sean presenciados por testigos, que los episodios sean muy sutiles y breves desde el punto de vista semiológico, que acontezcan durante la noche o que sean crisis electrográficas o subclínicas. En algunos estudios, la cifra de pacientes que no llegan a recordar sus crisis puede ser de hasta el 50% tras realizar una cuantificación precisa mediante el registro VEEG [11,12].

Con el objetivo de optimizar el manejo del paciente epiléptico, poder conocer la frecuencia real de crisis es determinante en cuanto al ajuste del tratamiento, el control de la afectación neuropsicológica o incluso para poder considerar al paciente como posible candidato a cirugía de epilepsia.

En algunos casos, cuando sospechamos una mayor frecuencia de crisis de la que reporta el paciente, puede indicarse un ingreso en una unidad de monitorización VEEG para la cuantificación objetiva de la frecuencia de crisis. No obstante, no está claro que el ingreso sea eficaz para definir una frecuencia basal en todos los pacientes. Puede ser útil, sin embargo, en pacientes con sospecha de crisis diarias, con crisis de ausencia o espasmos epilépticos, y es poco preciso en pacientes que presentan crisis ocasionales [11,12].

Los registros de VEEG a largo plazo con electrodos implantados sí han demostrado tener cierto valor en la cuantificación real de crisis de manera ambulatoria [13].

Evidencia	Nivel
La monitorización VEEG prolongada es de utilidad en la cuantificación de crisis	III

Pregunta 7.4.- ¿Es la monitorización VEEG prolongada eficaz en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria?

La zona epileptógena es el área cortical indispensable para la generación de crisis epilépticas y cuya resección resulta en la resolución de las mismas. La evaluación preoperatoria tiene como objetivo establecer una hipótesis lo más firme posible sobre la localización de la potencial zona epileptógena.

La monitorización VEEG prolongada aporta información muy relevante sobre la localización de la potencial zona epileptógena, ya que facilita información sobre [14]:

1. Zona irritativa: región cortical definida por la localización de puntas interictales.
2. Zona de inicio ictal: región cortical definida por la localización del patrón ictal.
3. Zona sintomatogénica: región cortical relacionada con la semiología ictal. Un análisis detallado de los signos y síntomas (exploración de las crisis) que presenta el paciente durante sus crisis en registro VEEG y su progresión aporta información relevante sobre la zona sintomatogénica.

La mayor o menor congruencia de estas zonas ayuda a valorar si un paciente es un buen candidato a cirugía de la epilepsia [14].

No debemos olvidar la relevancia de otras áreas como la lesión epileptógena y la zona de déficit funcional. Alving y Beniczky [1] estudiaron 55 pacientes referidos a VEEG para completar la fase I prequirúrgica. En una serie de 33 pacientes, el VEEG fue útil para la decisión definitiva de cirugía de la epilepsia en el 55% [1].

En realidad, la zona irritativa se determina mediante estudios invasivos, aunque es indiscutible su valor orientador en el registro de superficie. En la valoración de estos pacientes, hay que tener en cuenta ciertas limitaciones del VEEG de superficie: son necesarias descargas que involucren al menos 6 cm² de corteza para que sean visibles en el VEEG de superficie [16].

Evidencia	Nivel
El VEEG debe utilizarse para el estudio prequirúrgico en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico	II

Pregunta 7.5.- ¿La inclusión de monitorización respiratoria en el registro VEEG prolongado aporta valor en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria?

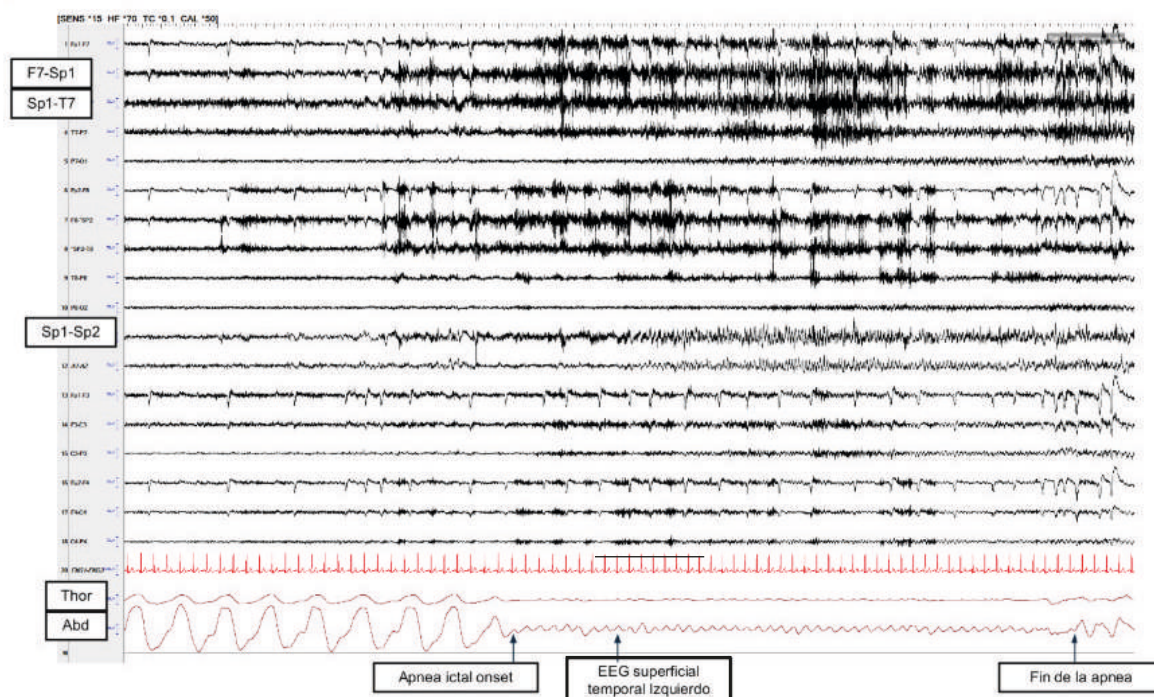
La apnea central ictal (ACI) es un signo frecuente en las epilepsias del lóbulo temporal.

Durante los estudios de estimulación, las zonas corticales que han sido relacionadas más frecuentemente con la producción de apneas centrales son la amígdala y el hipocampo.

En general, los síntomas y signos ictales registrados al inicio de las crisis pueden ser generados por áreas corticales cercanas o superpuestas a la zona de inicio de crisis. Por tanto, una apnea central ictal que ocurra al inicio de la crisis puede tener un valor altamente localizador [20]. Hasta el 70% de las crisis mesiales temporales registradas simultáneamente con monitorización respiratoria (bandas torácicas y abdominales) muestran una ACI al inicio de las crisis [20]. En registros con electrodos invasivos (SEEG), se detectaron apneas centrales en el 30% de las crisis y este hallazgo fue predictivo de un inicio de crisis en la región mesial temporal, comparado con pacientes sin ACI, con una especificidad de 0,82 [20,21]. Una apnea central al inicio de las crisis se asocia cuatro veces más con epilepsias mesiales temporales [20,21].

Figura 7.1. Ejemplo de apnea central ictal (ACI) durante un registro de superficie.

Epoca de 60 segundos



Montaje longitudinal bipolar. Las bandas respiratorias demuestran una apnea ictal que precede al comienzo de la crisis en el registro de superficie.

Evidencia	Nivel
El registro VEEG prolongado con monitorización respiratoria adicional es útil en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia	III

Pregunta 7.6.- ¿Qué relevancia tiene la vigilancia continua de los pacientes monitorizados en las unidades de epilepsia en la prevención de complicaciones durante la monitorización?

En muchos casos, los pacientes que se someten a una monitorización VEEG prolongada, requieren de una disminución de fármacos anticrisis para favorecer el registro de crisis, produciendo así una desestabilización del paciente epiléptico.

Hasta el 10% de los pacientes monitorizados pueden presentar efectos adversos: 2-3% de caídas relacionadas con crisis [23-26] y fracturas, especialmente por compresión vertebral a nivel torácico, en el 0,4-0,5% de los casos [27-29].

Por otra parte, del 1 al 3% de los pacientes evolucionaron a estatus epiléptico durante la monitorización, necesitando tratamiento intensivo con traslado a unidades de cuidados intensivos [23,24,27,28,30,31].

En el estudio MORTEMUS, 22 de 133.788 pacientes (0,016%) sufrieron una parada cardiorrespiratoria en el contexto de una crisis tónico-clónica. De estos, 15 murieron (0,01%). Todos estos eventos cardiorrespiratorios ocurrieron en el contexto de crisis generalizadas tónico-clónicas y las muertes fueron más frecuentes en pacientes admitidos en unidades no supervisadas de manera continuada [31].

Los factores que contribuyeron a presentar complicaciones graves durante la monitorización de VEEG fueron: pacientes con lesiones previas (fracturas torácicas) y pacientes con historia previa de estatus epiléptico [31].

En cuanto a los factores protectores, el más importante fue el tiempo hasta la atención y la presencia de enfermería dedicada en la unidad [22]. Disponer de personal especializado y experimentado en el manejo del paciente con epilepsia y su supervisión continuada garantiza la identificación y el tratamiento inmediato de complicaciones graves [29]. Esto también se recomienda en las guías de la NAEC (2010) [32].

Evidencia	Nivel
La vigilancia continua de pacientes en las unidades de epilepsia por parte de personal experimentado es útil en la prevención de complicaciones relacionadas con la monitorización VEEG	II

Recomendaciones	Grado
Se recomienda realizar VEEG prolongado en pacientes con sospecha de crisis epilépticas cuando persista duda diagnóstica tras la evaluación clínica y pruebas iniciales, con el objetivo de establecer el diagnóstico diferencial entre eventos epilépticos y no epilépticos	B
Se recomienda realizar monitorización VEEG prolongada para la clasificación precisa del tipo de crisis y del síndrome epiléptico, cuando esta información vaya a influir en las decisiones diagnósticas, terapéuticas o pronósticas	B
Se recomienda la monitorización VEEG prolongada para la cuantificación objetiva de la frecuencia de crisis epilépticas, cuando la estimación clínica o el autorregistro sean poco fiables y vayan a condicionar decisiones terapéuticas	C
Se recomienda emplear de forma rutinaria la monitorización prolongada con VEEG en la evaluación prequirúrgica de la mayoría de los pacientes con epilepsia focal refractaria	B
Se recomienda incluir monitorización respiratoria continua durante el VEEG prolongado en la evaluación prequirúrgica, especialmente si se anticipan crisis tónica-clónicas generalizadas o alto riesgo de SUDEP	C
Se recomienda garantizar la vigilancia continua de los pacientes ingresados en unidades de monitorización de epilepsia, mediante personal entrenado con el fin de detectar precozmente las crisis, prevenir traumatismos y otras complicaciones	B

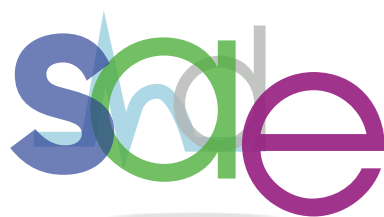
BIBLIOGRAFÍA

1. Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure*. 2009; 18:470-3. doi: 10.1016/j.seizure.2009.04.005
2. Yogarajah M, Powell HR, Heaney D, et al. Long term monitoring in refractory epilepsy: the Gowers Unit experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:305-10. doi: 10.1136/jnnp.2008.144634
3. Baheti NN, Radhakrishnan A, Radhakrishnan K. A critical appraisal on the utility of long-term video-EEG monitoring in older adults. *Epilepsy Res*. 2011;97:12-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.06.014.
4. Asano E, Pawlak C, Shah A et al. The diagnostic value of initial video-EEG monitoring in children-review of 1000 cases. *Epilepsy Res*. 2005; 66:129-35. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.07.012.
5. Bennett-Back O, Uliel-Siboni S, Kramer U. The yield of video-EEG telemetry evaluation for non-surgical candidate children. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016;848-854. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.017.
6. Benbadis SR, LaFrance W, Papandonatos G, Korabathina K et al. Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology*. 2009; 73:843-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b78425.
7. Syed TU, LaFrance WC, Kahrman ES et al. Can Semiology Predict Psychogenic Nonepileptic Seizures? A Prospective Study. *Ann Neurol*. 2011; 69:997-1004. doi: 10.1002/ana.22345.
8. Alsaadi TM, Thieman C, Shatzal A et al. Video-EEG telemetry can be crucial tool for neurologists experienced in epilepsy when diagnosing seizures disorders. *Seizure*. 2004;13:32-4. doi: 10.1016/s1059-1311(03)00072-4.
9. Henkel A, Noachtar S, Pfander M et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*. 2002;58(2): 271-6. doi: 10.1212/wnl.58.2.271.
10. Chemmanur T, Radhakrishnan A, Sarma SP et al. A prospective study on the cost-effective utilization of long-term inpatient video-EEG monitoring in a developing country. *J Clin Neurophysiol*. 2009;26(2):123-8. doi: 10.1097/WNP.0b013e31819d8030.
11. Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol*. 2018; 17:279-88. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30038-3.
12. Kerling F, Mueller S, Pauli E et al. When do patients forget their seizures? An electroclinical study. *Epilepsy Behav*. 2006;9:281-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.05.010
13. Duun-Henriksen J, Baud M, Richardson MP, Cook M et al. A new era in electroencephalographic monitoring? Subscalp devices for ultra-long-term recordings. *Epilepsia*. 2020;61:1805-17. doi: 10.1111/epi.16630.
14. Luders HO, Najm I, Nair D et al. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006;8(2); S1-9. PMID: 17012067
15. Mayank S, Asranna A, Kenchiah R et al. Yield of video electroencephalography for phase 1 pre-surgical evaluation of drug resistant epilepsy in 1200 adults: retrospective study from a tertiary center situated in a lower-middle-income country. *Acta Neurologica Belgica*. 2023; 123(5):1773-80. doi: 10.1007/s13760-022-02031-x
16. Abraham k, Ajmone-Marsan C. Patterns of cortical discharges and their relation to routine scalp electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 2004;10:447.
17. Yun CH, Lee SK, Lee SY et al. Prognostic Factors in Neocortical Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006.

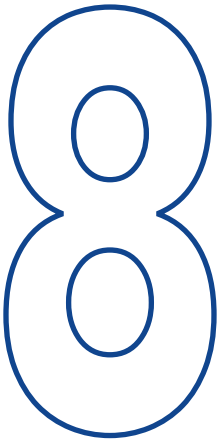
43(3); 574-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00470.x

18. Foldvary N, Klem G, Hammel JK et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001;57:2022-8. doi: 10.1212/wnl.57.11.2022
19. Haut SR, Berg AT, Shinnar S et al. Interrater Reliability among Epilepsy Centers: Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2002; 43(11):1396-401. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.20902.x
20. Lacuey N, Hupp NJ, Hampson J et al. Ictal Central Apnea may be useful semiological sign in invasive epilepsy surgery evaluations. *Epilepsy Research*. 2016;156: 106164. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.106164
21. Lacuey N, Talavera B, Magana-Tellez O et al. Ictal Central Apnea Is Predictive of Mesial Temporal Seizure Onset: An Intracranial Investigation. *Ann Neurol*. 2024;95:998-1008. doi: 10.1002/ana.26888.
22. Kandler R, Lai M, Ponnusamy A et al. The safety of UK video telemetry units: results of a national service evaluation. *Seizure*. 2013;22:872-6. doi: 10.1016/j.seizure.2013.08.001
23. Atkinson M, Hari K, Schaefer K et al. Improving safety outcomes in the epilepsy monitoring unit. *Seizure*. 2012; 21:124-7. doi: 10.1016/j.seizure.2011.10.004
24. Dobesberger J, Walser G, Unterberger I, et al. Video-EEG monitoring: safety and adverse events in 507 consecutive patients. *Epilepsia*. 2011; 52:443-52. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02782.x
25. Pati S, Kumaraswamy VM, Deep A et al. Characteristics of falls in the epilepsy monitoring unit: a retrospective study. *Epilepsy behav*. 2013; 29:1-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.013; doi: 10.1017/s0317167100008088
26. Noe KH, Drazkowski JF. Safety of long-term video-electroencephalographic monitoring for evaluation of epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:495-500. doi: 10.4065/84.6.495.
27. Ley M, Vivanco R, Massot A et al. Safety study of long-term video-electroencephalogram monitoring. *Neurologia*. 2014;29:21-6. doi: 10.1016/j.nrl.2013.03.008
28. Hui AC, Kwan P, Leung TW et al. Diagnostic value and safety of long-term Video-EEG monitoring. *Hong Kong Med J*. 2007; 13:228-230. PMID: 17548912
29. Arrington DK, Ng YT, Troester MM, et al. Utility and safety of prolonged video-EEG monitoring in a tertiary pediatric epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Behav*. 2013;27:346-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.027
30. Rose AB, McCabe PH, Gilliam FG, et al. Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology*. 2003;60:975-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000053748.83309.28
31. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013; 12:966-77. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X
32. The National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.08701.x





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



Técnicas de Imagen Cerebral Estructural en Epilepsia

AUTORES:

- *Heriberto Busquier Hernández*
- *Carlos Martínez Quesada*

REVISORES:

- *Juan Álvarez-Linera Prado*
- *Pablo Quiroga Subirana*

Introducción

La neuroimagen estructural es un pilar fundamental en el diagnóstico y el manejo de la epilepsia. La resonancia magnética (RM) ha transformado la capacidad diagnóstica y ha impulsado el desarrollo de la cirugía de la epilepsia, ampliando las opciones terapéuticas disponibles. La identificación de una lesión epileptogénica específica en la RM estructural se asocia con un mejor pronóstico tras la cirugía de la epilepsia [1,2].

El progresivo desarrollo tecnológico de los equipos de RM y de las técnicas de posprocesamiento ha permitido detectar lesiones epileptogénicas cada vez más sutiles, mejorando el abordaje de la epilepsia farmacorresistente [3,4]. La implementación de protocolos específicos de adquisición, como el protocolo HARNESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences) recomendado por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), incrementa de forma significativa la sensibilidad diagnóstica frente a protocolos convencionales de RM cerebral [5,6].

En los últimos años, la RM de ultra-alto campo (7 Tesla) y las técnicas de posprocesamiento basadas en inteligencia artificial han surgido como herramientas complementarias en pacientes con RM convencional negativa, identificando lesiones adicionales en un porcentaje relevante de casos [7,8,9]. No obstante, su disponibilidad limitada y la necesidad de experiencia específica condicionan su uso a centros especializados y a casos seleccionados.

Este capítulo revisa la evidencia disponible sobre indicaciones, protocolos técnicos y técnicas avanzadas de neuroimagen estructural en epilepsia, con recomendaciones para optimizar la detección de lesiones epileptogénicas y, con ello, mejorar los resultados clínicos.

Pregunta 8.1 - En pacientes con una primera crisis epiléptica o con epilepsia establecida, ¿qué técnica de neuroimagen estructural es la más adecuada para la evaluación diagnóstica inicial?

La RM es la técnica de elección para la evaluación estructural de pacientes con epilepsia, con una sensibilidad superior a la tomografía computarizada (TC) para la detección de lesiones epileptogénicas (malformaciones corticales y esclerosis hipocampal) [5,10]. En general, se recomienda disponer al menos de una RM en todo paciente con epilepsia. En cuadros típicos de epilepsia generalizada genética (antes idiopática) o de epilepsias focales autolimitadas de la infancia, la indicación puede individualizarse según el contexto clínico [11].

Indicaciones de neuroimagen urgente

Ante un paciente que presenta una primera crisis asociada a déficit neurológico focal, fiebre, cefalea, alteración cognitiva o antecedente de traumatismo craneoencefálico reciente, es necesario realizar neuroimagen con carácter urgente [11,12,18]. En estos escenarios agudos, la TC suele ser la técnica disponible en urgencias y es adecuada para detectar o excluir de forma rápida patología que requiera una actuación inmediata (hemorragia intracraneal, lesiones traumáticas o efecto de masa) [12,18].

El porcentaje de patología identificada en pacientes con primera crisis sintomática oscila entre el 10% y el 30% según diferentes estudios; las etiologías más frecuentes son ictus, lesiones relacionadas con traumatismo craneoencefálico y tumores [11,12,18]. En estos pacientes, el riesgo de recurrencia de crisis es mayor que en aquellos sin hallazgos en la evaluación inicial [11].

RM como estándar de referencia

En pacientes que, después de una primera crisis, han vuelto a su estado neurológico basal y no presentan déficit neurológico focal ni otras circunstancias de alarma, el estudio de neuroimagen puede posponerse y realizarse de forma ambulatoria con RM, dada su mayor sensibilidad diagnóstica [11,15]. La RM con protocolo específico para epilepsia logra tasas de detección significativamente superiores a la RM cerebral convencional [5,6].

Comparación de sensibilidad entre técnicas

Un metaanálisis sistemático del consorcio E-PILEPSY demostró que la intensidad del campo magnético influye de forma significativa en la detección de lesiones [6]. En pacientes con RM de menor campo considerada normal, la repetición en 3T incrementó la tasa de detección de lesiones en alrededor del 18%, mientras que 7T aumentó la detección en aproximadamente un 23% respecto a campos inferiores [6]. Para la esclerosis hipocampal (EH; en inglés HS), las secuencias 3D T1, T2 y FLAIR alcanzaron, de forma individual, tasas de detección cercanas al 90% [6].

Un protocolo dedicado de epilepsia, interpretado por lectores entrenados, duplicó la sensibilidad para detectar anomalías epileptogénicas frente a protocolos convencionales [1]. La evaluación cuantitativa en 3T mejoró la detección de EH, cambiando el estatus de RM negativa a RM positiva en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) [1].

Recomendaciones de guías internacionales

La ILAE Imaging Taskforce recomienda realizar RM con protocolo específico para epilepsia en todo paciente con crisis sospechosa de origen estructural, en la evaluación prequirúrgica o en crisis focales persistentes [5,8]. El protocolo HARNESS-MRI ha sido propuesto para estandarizar la adquisición de imágenes en todos los pacientes con crisis epilépticas [5,15].

Evidencias	Nivel
El TAC craneal urgente en primeras crisis es útil para descartar causas potencialmente letales, sobre todo en pacientes con signos de alarma, pero su rendimiento global es bajo	III
En primera crisis o epilepsia de inicio reciente, la RM (1,5–3T) identifica lesiones potencialmente epileptógenas en alrededor de una cuarta parte de los pacientes, siendo superior al TAC	II
La RM 3T, con protocolo especializado, ofrece mayor sensibilidad y mejor caracterización de muchas lesiones epileptógenas que la RM 1,5T, pero la rentabilidad depende del protocolo y de la experiencia del radiólogo	II

Pregunta 8.2 - ¿En RM cerebral, qué protocolo de adquisición y qué intensidad de campo se recomienda para optimizar la detección de lesiones epileptogénicas?

Protocolo HARNESS-MRI

El protocolo HARNESS-MRI, desarrollado por la ILAE Imaging Taskforce, representa el estándar actual para la adquisición de imágenes en epilepsia [5,8,16]. Este protocolo armonizado incluye secuencias volumétricas de alta resolución diseñadas específicamente para maximizar la detección de lesiones epileptogénicas sutiles.

Las secuencias esenciales del protocolo HARNESS-MRI incluyen [5,8,16,17]:

- 1. T1 3D volumétrico:** Adquisición isotrópica de 1 mm³ (secuencias tipo MP-RAGE, 3D spoiled gradient echo o 3D turbo field echo)
- 2. FLAIR 3D volumétrico:** Resolución isotrópica de 1 mm³
- 3. T2 de alta resolución 2D:** Cortes submilimétricos (≤2-3 mm) en orientación coronal oblicua, perpendicular al eje largo del hipocampo

Un protocolo ampliado “esencial seis” para epilepsia incluye además secuencias axiales T2 y secuencias de susceptibilidad magnética (SWI o T2*) para optimizar la detección de lesiones hemorrágicas, calcificaciones o cavernomas [1].

Parámetros técnicos críticos

Los parámetros técnicos son fundamentales para optimizar la detección de lesiones [5,6,16]:

- **Resolución espacial:** Cortes submilimétricos para T1 3D (alta resolución isotrópica), cortes finos en T2 coronal para hipocampo
- **Orientación:** Imágenes coronales anguladas perpendiculares al eje del hipocampo para evaluación óptima de estructuras temporales mesiales
- **Contraste:** Alta resolución espacial y contraste para visualizar alteraciones del límite córtico-subcortical, crítico para detectar displasia cortical focal (DCF; en inglés FCD)

Comparación 1.5T vs 3T

La evidencia demuestra consistentemente la superioridad de 3T sobre 1.5T para la detección de lesiones epileptogénicas [1,6,16,17]:

- **Relación señal-ruido:** 3T ofrece una mayor relación señal-ruido comparado con 1.5T [1]
- **Detección de lesiones:** El metaanálisis E-PILEPSY mostró que la repetición de RM en 3T en pacientes con estudios previos negativos en 1-1.5T incrementó la detección de lesiones aproximadamente un 18% [6]
- **Recomendación de campo:** 3T es considerado el “estándar de oro” para neuroimagen de epilepsia; muchos centros de epilepsia utilizan 3T para diagnóstico clínico rutinario [16,17]

Un estudio mostró que 3T cambió el manejo clínico en 8 de 15 casos y mejoró la identificación de lesiones y los resultados de libertad de crisis comparado con 1.5T [17].

Protocolos específicos para esclerosis hipocampal

Para la detección de EH, la combinación de 3D T1, T2 coronal de alta resolución y FLAIR proporciona una detección elevada, con aproximadamente 90% de sensibilidad por secuencia en estudios agrupados [6]. La evaluación cualitativa de RM tiene una sensibilidad del 80-90% para EH mesiotemporal, que aumenta al 90-95% con evaluación cuantitativa [17].

Protocolos específicos para displasia cortical focal

Para optimizar la detección de DCF, se recomienda [1,4,16]:

- Añadir secuencias que mejoren el contraste córtico-subcortical (MP2RAGE, EDGE)
- Cortes finos y orientaciones que optimicen la evaluación del surco y la unión gris-blanca
- Protocolo de alta resolución a 3T como mínimo

El protocolo HARNESS-MRI con secuencias volumétricas T1 y FLAIR y secuencia T2 de alta resolución a 3T logra una detección de lesiones significativamente mayor que las secuencias convencionales mediante evaluación visual [3].

Implementación y estandarización

La implementación del protocolo HARNESS-MRI ha sido adoptada progresivamente por centros especializados en epilepsia a nivel mundial [5,8,18]. La estandarización de protocolos es fundamental para la comparabilidad de estudios y la optimización del rendimiento diagnóstico, aunque la generalización a centros con menor experiencia puede reducir el rendimiento [6,8].

Evidencias	Nivel
El protocolo HARNESS-MRI (T1 3D 1 mm, FLAIR 3D 1 mm, T2 coronal alta resolución) aumentan la detección de lesiones epileptogénicas vs protocolos convencionales	II
La RM 3T mejora la probabilidad de identificación de lesiones epileptogénicas comparado con RM 1.5T	II

Pregunta 8.3 - ¿La RM 7T es capaz de detectar lesiones epileptogénicas y cambiar la actitud quirúrgica en pacientes con RM de 1,5-3T negativa o no concluyente?

Rendimiento diagnóstico de 7T en pacientes con 3T negativa

La RM de 7T ha demostrado capacidad para detectar lesiones epileptogénicas adicionales en pacientes con RM de 3T negativa o no concluyente. Un estudio prospectivo de 67 pacientes con 3T no lesional mostró que la revisión visual no asistida de 7T detectó lesiones sutiles en 22% (15/67) de los casos [7]. Cuando se añadió el programa de análisis morfométrico (MAP) a las imágenes de 7T, el rendimiento total aumentó a 43% (29/67) [7].

Otro estudio que implementó el protocolo consensuado de la 7T Epilepsy Task Force mostró hallazgos adicionales comparado con 3T en 50% de los pacientes con epilepsia [19]. En 19% de los casos con RM de 3T negativa, se detectó una nueva lesión epileptogénica potencial en 7T [19]. Además, se encontró una mejor delineación de bordes en 7T en 88% de los pacientes con lesiones visibles en 3T [19].

Un estudio reciente utilizando transmisión paralela (pTx) en 7T detectó nuevas lesiones en 29% de pacientes con epilepsia focal farmacorresistente cuya RM de 3T previa fue no concluyente [20]. Esta técnica mejoró la calidad diagnóstica comparada con 7T de polarización circular convencional, especialmente en lóbulos temporales donde la 7T convencional presenta limitaciones por inhomogeneidades de señal [20].

El metaanálisis E-PILEPSY reportó que 7T mejoró la detección de lesiones en aproximadamente 23% comparado con campos de 1-3T en pacientes previamente considerados RM-negativos [6].

Tipos de lesiones detectadas

La 7T muestra mayor utilidad para detectar DCF y otras malformaciones del desarrollo cortical sutiles [6,7,10]. Para DCF tipo II, la tasa de detección aumentó a un 82% en 7T [6].

La histopatología de las lesiones detectadas en 7T muestra predominantemente DCF [7,10]. Un estudio con 7T y segmentación automatizada de subregiones hipocampales detectó diferencias estructurales en volumen y asimetría en pacientes con epilepsia mesiotemporal unilateral que tenían RM de campo clínico normal [9].

Impacto en decisiones quirúrgicas

Los hallazgos de 7T que localizan la zona ictal han conducido a resecciones completas asociadas con libertad de crisis en algunos casos [7,10]. Un estudio demostró que la resección completa de lesiones identificadas en 7T se asoció significativamente con libertad de crisis ($P = 0.03$) [7].

Sin embargo, la evidencia sobre el cambio sistemático en desenlaces quirúrgicos es todavía limitada y heterogénea [7,19]. En un estudio, dos de cuatro casos operados con nuevos hallazgos en 7T tuvieron resultados peores que ILAE Clase 1 [19], sugiriendo que la detección de lesión no garantiza por sí sola un resultado quirúrgico favorable.

Limitaciones técnicas

La 7T presenta varias limitaciones técnicas que condicionan su uso clínico [13,20,21]:

- **Inhomogeneidades de campo B1+:** Causan artefactos de señal, especialmente en regiones antero-inferiores temporales y frontales, dificultando la visualización de lesiones sutiles
- **Artefactos de susceptibilidad:** Más pronunciados que en campos inferiores
- **Necesidad de secuencias optimizadas:** Requiere secuencias específicas como MP2RAGE y EDGE, y técnicas avanzadas como transmisión paralela (pTx) para mejorar la uniformidad de señal en polos temporales [20,21]
- **Disponibilidad limitada:** 7T sigue siendo menos accesible y requiere experiencia específica del centro y protocolos estandarizados para integración clínica [13,19]

Recomendaciones de la 7T Epilepsy Task Force

El consenso de la 7T Epilepsy Task Force proporciona recomendaciones específicas para el uso clínico de 7T en epilepsia [13]:

- **Indicaciones apropiadas:** Pacientes con epilepsia focal farmacorresistente y RM convencional no lesional, o para mejor delineación prequirúrgica cuando 3T no es concluyente
- **Selección de pacientes:** Uso selectivo en centros con experiencia
- **Protocolos de adquisición:** Implementación de protocolos estandarizados y técnicas optimizadas
- **Interpretación:** Requiere experiencia específica en lectura de imágenes de 7T

Aproximadamente 60-85% de los exámenes de RM a fuerzas de campo convencionales (1.5 y 3T) revelan lesiones estructurales cerebrales en pacientes con epilepsia en cohortes seleccionadas (epilepsia farmacorresistentes o prequirúrgicas). Estudios han demostrado el valor añadido de 7T en pacientes con y sin lesiones epileptogénicas conocidas en 1.5 y/o 3T [13].

Evidencias	Nivel
La RM 7T suele definir mejor la extensión y los límites de muchas lesiones epileptogénicas (especialmente displasias corticales focales) que la RM de 1,5 o 3T	II-III
Globalmente, respecto a 1,5–3T, la RM 7T incrementa la sensibilidad para detectar lesiones epileptogénicas en torno a un 20–30% de pacientes previamente negativos, con variaciones según selección de casos, protocolo y uso de postprocesamiento	III

Pregunta 8.4 - En pacientes con epilepsia focal farmacorresistente candidatos a cirugía y RM negativa o no concluyente, ¿el posprocesamiento de la RM mejora la detección y/o localización de lesiones epileptogénicas sutiles (especialmente DCF y EH) frente a la lectura visual convencional, y aporta información útil para la toma de decisiones prequirúrgicas?

Análisis morfométrico (MAP)

El programa de análisis morfométrico (MAP) ha demostrado aumentar significativamente la detección de DCF cuando se combina con evaluación visual [7,22]. En el estudio de Wang et al., el uso de MAP sobre imágenes de 7T incrementó el rendimiento diagnóstico de 22% (solo revisión visual) a 43% en una cohorte de pacientes con 3T no lesional [7]. Además, MAP en 7T detectó un 25% más lesiones (6/24) que MAP en 3T [7].

La detección automatizada de DCF utilizando análisis morfométrico mostró un 72% de sensibilidad y un 95% de especificidad, aunque los escáneres de 3T pueden malinterpretar regiones focales como DCF debido al promediado de volumen, causando falsos positivos [1]. La evaluación cuantitativa en 3T mejoró la detección de EH, cambiando individuos de RM negativa a RM positiva en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con ELT [1].

Secuencias optimizadas para posprocesamiento

Un estudio comparativo demostró que MP2RAGE como entrada para MAP18 y redes neuronales artificiales (ANN) mostró mayor sensibilidad para DCF versus MPRAGE [25]. La sensibilidad alcanzó hasta un 97% en datos sin umbral óptimo, aunque requiere ajuste de umbrales para mejorar la especificidad para evitar falsos negativos [25]. Las técnicas de posprocesamiento estructural de RM enfatizan métodos cuantitativos y basados en IA como MELD-Graph, MAP18, FLAT1 y SUPR-FLAIR [4].

Deep learning para esclerosis hipocampal

Los métodos de segmentación basados en deep learning han mostrado mayor rendimiento en la detección de asimetría/atrofia hipocampal comparado con métodos basados en atlas [14,22]. La segmentación por deep learning mostró mayor sensibilidad para EH que FreeSurfer y FSL-FIRST, con un área bajo la curva (AUC) de 0.87 para clasificación de EH [14]. La relación superficie-volumen fue identificada como la característica de forma más importante [14].

Los métodos de deep learning son más robustos y rápidos (2 minutos) que los métodos basados en atlas, ofreciendo potencial para utilidad clínica [14]. La segmentación errónea por métodos basados en atlas fue común en hipocampos atroficos [14].

El algoritmo SurfPatch (sobre RM ponderada en T1) segmenta con precisión los subcampos hipocampales [22]. Un clasificador discriminante lineal (T1/FLAIR) logró un 93% de precisión en lateralización y un 85% de sensibilidad en casos de EH con RM negativa, superando la inspección visual, en cohortes quirúrgicas seleccionadas [22].

Deep learning para displasia cortical focal

Los algoritmos de deep learning, particularmente las redes neuronales convolucionales (CNN), han demostrado alta sensibilidad para detectar DCF tipo II [22,26]. Un algoritmo de deep learning detectó DCF tipo II con RM negativa con un 85% de sensibilidad [22]. Estudios reportan sensibilidad del 93% y alta especificidad para DCF, incluyendo un 85% de sensibilidad en DCF con RM negativa [22].

Un metaanálisis sistemático reciente sobre detección de DCF mediante IA usando RM evaluó múltiples estudios con diferentes arquitecturas de deep learning [26]. Una revisión sistemática sobre avances recientes en RM estructural e IA para planificación prequirúrgica en DCF destacó el progreso en este campo [21].

Un estudio prospectivo de evaluación de un algoritmo de machine learning para detección de lesiones en cirugía de epilepsia mostró utilidad clínica, aunque con necesidad de interpretación experta [27]. Flujos de trabajo que integran mapas de probabilidad en PACS permitieron detección rápida (“en un minuto”), aunque con un número apreciable de falsos positivos que requieren interpretación experta [30].

Limitaciones y consideraciones

Las principales limitaciones de las técnicas de posprocesamiento e IA incluyen [1,3,14,22,25,27]:

- **Especificidad subóptima:** Muchos algoritmos generan falsos positivos que requieren interpretación experta
- **Dependencia de umbrales:** El rendimiento depende del ajuste de umbrales y de la secuencia de entrada
- **Validación limitada:** Muchas series son monocéntricas, con evaluadores expertos y bases de control limitadas
- **Falta de estandarización:** Ausencia de validación multicéntrica amplia de modelos de deep learning para generalizar a diferentes protocolos y poblaciones
- **Necesidad de experiencia:** Requiere interpretación neurorradiológica experta antes de decisiones quirúrgicas

Los métodos automatizados de posprocesamiento, apoyados por avances técnicos y machine learning, logran alta sensibilidad en la detección de DCF y EH, pero debido a la especificidad limitada, se requiere interpretación experta [3].

Recomendaciones prácticas

Las técnicas de posprocesamiento e IA deben emplearse como herramientas complementarias a la lectura experta para aumentar la sensibilidad en pacientes con 3T negativa o con sospecha clínica fuerte [4,7,22,25]. Se recomienda:

- Utilizar secuencias de alta calidad (MP2RAGE) como entrada para algoritmos para mejorar el rendimiento.
- Ajustar umbrales para controlar falsos positivos.
- Validar algoritmos en la práctica del propio centro.
- Mantener interpretación neurorradiológica experta antes de decisiones quirúrgicas.
- Combinar 7T con MAP para maximizar el rendimiento diagnóstico (tasas de detección hasta 43%) [7].

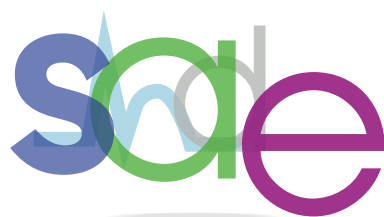
Evidencias	Nivel
El MAP en 7T aumenta significativamente la detección de DCF, y otras lesiones, en pacientes 3T negativos	III-IV
Los algoritmos de deep learning, usados por personal entrenado y en entornos controlados, han demostrado alta sensibilidad para detectar DCF tipo II y EH, incluso en pacientes con RM previamente negativa, aunque con falsos positivos no despreciables	II-III

Recomendación	Grado
En pacientes con primera crisis asociada a signos de alarma (déficit neurológico focal, fiebre, cefalea, cambios cognitivos o trauma craneal reciente), se debe realizar neuroimagen urgente. El TC es el procedimiento recomendado en urgencias por disponibilidad y rapidez para detectar patología que requiera tratamiento inmediato	B
La RM con protocolo específico para epilepsia, es la técnica de elección para la evaluación estructural de pacientes con epilepsia focal o epilepsia de causa desconocida	A
Se recomienda utilizar el protocolo HARNESS-MRI (T1 3D volumétrico 1 mm, FLAIR 3D volumétrico 1 mm, T2 coronal de alta resolución $\leq 2-3$ mm perpendicular al eje hipocampal) como estándar para la adquisición de imágenes en el estudio de la epilepsia	A
Para la detección de esclerosis hipocampal (EH), se recomienda incluir secuencias T2 coronales de alta resolución orientadas perpendiculares al eje largo del hipocampo, combinadas con T1 3D y FLAIR volumétricos	A
Para la detección de displasia cortical focal (DCF), se recomienda utilizar secuencias que optimicen el contraste córtico-subcortical (como MP2RAGE o EDGE) con cortes submilimétricos	B
Se recomienda realizar protocolos de 3T en el estudio de la epilepsia. Un protocolo de 1.5T puede ser aceptable si 3T no está disponible, pero con reconocimiento de su menor sensibilidad	B
La evaluación de imágenes debe ser realizada por neurorradiólogos con experiencia en epilepsia para maximizar la detección de lesiones sutiles.	B
Se recomienda considerar RM de 7T, y combinar con posprocesamiento (MAP), para maximizar el rendimiento diagnóstico, en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente candidatos a cirugía, cuando la RM de 3T sea negativa o no concluyente, en centros con experiencia y disponibilidad	B
Los algoritmos de deep learning para detección de DCF y EH pueden ser útiles como herramientas de apoyo diagnóstico, pero no deben sustituir la evaluación por neurorradiólogo experto	B
Los centros que implementen técnicas de posprocesamiento e IA deben realizar validación local de los algoritmos y ajustar umbrales para controlar falsos positivos según su población y protocolos específicos	R-SAdE
La interpretación de imágenes de 7T y utilización de programas de posprocesamiento (MAP) debe ser realizada por neurorradiólogos con experiencia específica en esta técnica, reconociendo sus limitaciones técnicas	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Adin ME, Yilmaz B, Yilmaz E, Hanalioglu S, Sahin S, Isler C, et al. The changing landscape in epilepsy imaging: Unmasking subtle and unique entities. *Diagn Interv Radiol*. 2022;28(6):519-530. doi:10.5152/dir.2022.21339.
2. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-1068. doi:10.1111/epi.15612.
3. Martin P, Bender B, Focke NK. Klinisches und Hochfeld-MRT bei MRT-negativer Epilepsie. *Clin Neuroradiol*. 2023;33(2):297-308. doi:10.1007/s10309-023-00563-7.
4. Tortora D, Severino M, Rossi A, Parodi A, Nobili L, Pavanello M, et al. Advanced neuroimaging in pediatric epilepsy surgery: state of the art and future perspectives. *Neuroradiology*. 2025;67(1):3. doi:10.1007/s00234-025-03859-9.
5. Wang I, Oh S, Blümcke I, Coras R, Krishnan B, Kim S, et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord*. 2020;22(4):421-437. doi:10.1684/EPD.2020.1174.
6. Wellmer J, Parpaley Y, Rampp S, Popkirov S, Kugel H, Aydin Ü, et al. Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium. *Epileptic Disord*. 2022;24(1):9-24. doi:10.1684/epd.2021.1399.
7. Wang ZI, Sreenivasan S, Rollo P, Lal D, Hu WH, Gonzalez-Martinez J, et al. Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation. *Epilepsia*. 2020;61(11):2509-2520. doi:10.1111/EPI.16682.
8. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Neuroimaging of Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(2):505-529. doi:10.1212/CON.0000000000001080.
9. Pai V, Seo Y, Hernandez-Garcia L, Murty V, Hampstead BM, Loeb JA, et al. Detection of Hippocampal Subfield Asymmetry at 7T With Automated Segmentation in Epilepsy Patients With Normal Clinical Strength MRIs. *Front Neurol*. 2021;12:682615. doi:10.3389/FNEUR.2021.682615.
10. Arroyo JP, Sánchez-Catasús CA, Morales-Chacón LM, Bosch-Bayard J, Bringas-Vega ML, Valdés-Sosa PA. Multimodal Imaging in Epilepsy Surgery for Personalized Neurosurgical Planning. *J Pers Med*. 2025;15(12):601. doi:10.3390/jpm15120601.
11. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705-1713. doi:10.1212/WNL.0000000000001487.
12. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Seizures. Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with seizures: Approved by the ACEP Board of Directors, April 17, 2024. *Ann Emerg Med*. 2024;84(1):e1-e12. doi:10.1016/j.annemergmed.2024.02.018.
13. Opheim G, van Lanen RHGJ, Boer VO, Schijns OEMG, Beumer S, Breuer F, et al. 7T Epilepsy Task Force Consensus Recommendations on the Use of 7T MRI in Clinical Practice. *Neurology*. 2021;96(7):327-341. doi:10.1212/WNL.00000000000011413.
14. Rebsamen M, Rummel C, Reyes M, Wiest R, McKinley R. A Quantitative Imaging Biomarker Supporting Radiological Assessment of Hippocampal Sclerosis Derived From Deep Learning-Based Segmentation of T1w-MRI. *Front Neurol*. 2022;13:812432. doi:10.3389/fneur.2022.812432.
15. Allahmagani M, Widjaja E. Neuroimaging in Adults and Children With Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2023;29(3):707-735. doi:10.1212/con.0000000000001242.

16. Bernasconi A, Cendes F, Bernasconi N. The Role of MRI in the Treatment of Drug-Resistant Focal Epilepsy. *Eur Neurol*. 2022;85(4):239-248. doi:10.1159/000525262.
17. Vito S, Molteni E, Triulzi F, Vitali P, Esposito S. Narrative review of epilepsy: getting the most out of your neuroimaging. *Transl Pediatr*. 2021;10(8):2246-2262. doi:10.21037/TP-20-261.
18. Bargalló N, Pareto D, Sánchez-González J, Auger C, Cañellas A, Setoain X, et al. ESR Essentials: Image evaluation of patients with seizures and epilepsy—practice recommendations by the European Society of Neuroradiology. *Eur Radiol*. 2024;34(12):7689-7702. doi:10.1007/s00330-024-11266-6.
19. Hangel G, Schmitz-Abecassis B, Sollmann N, Pichler V, Springer E, Dymerska B, et al. Implementation of a 7T Epilepsy Task Force consensus imaging protocol for routine presurgical epilepsy work-up: effect on diagnostic yield and lesion delineation. *J Neurol*. 2023;270(12):5979-5990. doi:10.1007/s00415-023-11988-5.
20. Kłodowski K, Boer VO, Rua C, Carmichael DW, Diehl B, Thornton JS, et al. Parallel transmit 7T MRI improves epileptogenic lesion detection compared to circularly polarized 7T MRI. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2025;33:4112. doi:10.58530/2025/4112.
21. Mahmoudi A, Akhondi-Asl A, Warfield SK, Madsen JR, Loddenkemper T, Harini C. Recent advances in sMRI and artificial intelligence for presurgical planning in focal cortical dysplasia: A systematic review. *J Neuroradiol*. 2025;52(2):101359. doi:10.1016/j.neurad.2025.101359.
22. Bernasconi A, Gill RS, Bernasconi N. The use of automated and AI-driven algorithms for the detection of hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2024;65(10):2807-2819. doi:10.1111/epi.18089.
23. Middlebrooks EH, Grewal SS, Stead M, Lundstrom BN, Worrell GA, Van Gompel JJ, et al. Edge-Enhancing Gradient Echo MRI at 7T for detection of focal cortical dysplasia in epilepsy. *Neuroimage Rep*. 2023;3(3):100187. doi:10.1016/j.ynirp.2023.100187.
24. Burkett DJ, Kilgore MD, Grewal SS, Lundstrom BN, Brinkmann BH, Worrell GA, et al. 7T MRI Automated Software Segmentation of the Hippocampus for Epilepsy: Prospective Performance Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025;46(1):67-73. doi:10.3174/ajnr.A8862.
25. Demerath T, Donkels C, Reisert M, Heers M, Rau A, Schröter N, et al. Fully automated detection of focal cortical dysplasia: Comparison of MPRAGE and MP2RAGE sequences. *Epilepsia*. 2022;63(2):441-451. doi:10.1111/EPI.17127.
26. Dashtkoohi M, Abbasi K, Moghaddasi M, Moein H, Razeghi Jahromi S, Sadeghniiat-Haghighi K, et al. Focal cortical dysplasia detection by artificial intelligence using MRI: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2025;165:110403. doi:10.1016/j.yebeh.2025.110403.
27. Chari A, Thornton R, Tisdall MM, Vollmar C, Baxendale S, Rodionov R, et al. Lesion detection in epilepsy surgery: Lessons from a prospective evaluation of a machine learning algorithm. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66(1):90-98. doi:10.1111/dmcn.15727.
28. Ganji Z, Hakak MA, Zamanpour SA, Zare H. Automated Detection and Localization of Focal Cortical Dysplasia Type II: The Optimized Detection Framework (ODF). *World Neurosurg*. 2025;195:124009. doi:10.1016/j.wneu.2025.124009.
29. Macdonald-Laurs E, Biswas A, Vogrin SJ, Paine SL, Phal PM, Desmond PM, et al. Automated detection of bottom-of-sulcus dysplasia on magnetic resonance imaging-positron emission tomography in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*. 2025;66(1):e1-e7. doi:10.1111/epi.18628.
30. Urbach H, Scheiwe C, Nakagawa J, Koenig R, Egger K, Demerath T. "Within a minute" detection of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 2022;64(3):531-536. doi:10.1007/S00234-021-02823-7.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

9

Técnicas de imagen cerebral funcional en epilepsia

AUTORES:

- Manuel Gómez Río
- Natalia García Casares

REVISORES:

- Juan Álvarez Linera
- Rocío Calvo Medina

Pregunta 9.1.- ¿Dónde se encuadran los procedimientos de neuroimagen funcional en el estudio de las crisis epilépticas (CE) y la epilepsia?

Cualquier procedimiento funcional para el estudio de las CE y la epilepsia, y aún más en la valoración prequirúrgica de estos pacientes, debe enmarcarse en un abordaje multidisciplinar que garantice la síntesis de toda la información disponible. Tanto las exploraciones clásicas como las de nueva introducción, permiten la integración multimodalidad de dicha información en forma de superposición o combinación de técnicas, así como a través de la elaboración de modelos predictivos basados en inteligencia artificial y diagnóstico asistido por computación. Este co-registro multimodal ha mostrado tener repercusiones pronósticas para el paciente, especialmente en el contexto de evaluación prequirúrgica [1-3].

Asimismo, se hace necesaria la reevaluación de cualquier procedimiento a la luz de los resultados de otro complementario (p.ej. reevaluar la RM según los hallazgos de la PET o viceversa), con el objetivo de conseguir el mayor rendimiento diagnóstico de cualquiera de ellos valorado aisladamente [1-3].

Evidencia	Nivel
La integración multimodal de diferentes técnicas incluyendo las de neuroimagen funcional mejora la localización de la zona epileptógena en comparación con la evaluación aislada de cada técnica	III

Pregunta 9.2.- ¿Cuáles son los principios básicos y en qué se diferencian la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET) en el estudio de pacientes con epilepsia?

Los procedimientos de medicina nuclear en epilepsia se fundamentan en la detección de alteraciones moleculares y funcionales que asientan en la zona epileptógena mediante técnicas como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Ambas parten de la administración intravenosa de un radiofármaco emisor de radiación gamma (en el caso de la SPECT), o emisión positrónica (en la PET). En función del radiofármaco empleado podrán explorarse aspectos funcionales como la perfusión cerebral regional (PCR), el metabolismo glucídico o vías metabólicas específicas [3,4].

En términos generales, PET aporta mayor resolución espacial, mientras que SPECT ofrece mayor resolución temporal en relación con la función explorada y el intervalo temporal concreto que reflejan las imágenes obtenidas [3,4].

SPECT

La función cerebral explorada mediante SPECT en CE es la perfusión cerebral regional (SPECT- PCR). Los radiofármacos más empleados son el [^{99m}Tc]-hexametilpropilenoamino oxima ([^{99m}Tc]-HMPAO; exametacina) y el [^{99m}Tc]Tc-dímero de etilén-cisteína di-etil-éster ([^{99m}Tc]ECD; bicisato).

Ambos atraviesan la barrera hematoencefálica y quedan atrapados dentro del tejido cerebral tras una incorporación de tipo 'primer paso', sin redistribución ni aclaramiento posterior hasta pasadas algunas horas (3-6 h). En esta cinética reside la principal ventaja del procedimiento, ya que las imágenes obtenidas son el reflejo de la perfusión cerebral en el momento de la incorporación del trazador tras su inyección (< 5 s).

Este hecho permite obtener imágenes tanto en fase interictal como en fase ictal, dado que las imágenes pueden obtenerse horas después de la inyección del radiofármaco [3,4].

- *SPECT interictal*. En fase interictal la zona epileptógena suele mostrarse como un área de hipoperfusión, en relación con la disfunción funcional de dicha región respecto al parénquima cerebral normal. En la práctica actual, su principal utilidad es la valoración de la exploración combinada de SPECT-PCR interictal/ictal [3,4].

- *SPECT ictal*. En la fase ictal se produce una respuesta autorregulatoria directa a la hiperactividad neuronal durante la fase de activación epileptogénica que se traduce en un incremento de flujo sanguíneo visualizable como un foco de hipercaptación (hiperperfusión) en la zona epileptógena [1-4].

Esta hiperperfusión focal debe interpretarse en conjunto con el registro de Vídeo-EEG, estableciendo el intervalo preciso entre el inicio de la CE y la inyección del trazador (idealmente < 15 segundos) [3,4]. Estos cambios pueden observarse tanto en la propia zona epileptógena como en regiones distantes de propagación cortical, ganglios basales o cerebelo [3,4].

Los hallazgos mencionados pueden evidenciarse mediante el análisis visual y ser aún más evidentes si se comparan con el estudio basal realizado en fase interictal realizado con procesamiento y realineación idénticos. Este requisito técnico ha favorecido el desarrollo de programas de análisis automatizado. El más extendido es el sistema de 'subtraction of ictal SPECT coregistered to MRI' (SISCOM), aunque en la actualidad hay otros disponibles como Analyze, ISAS (Bioimage Suite), MIM (paquetes de procesamiento general de imagen) o FocusDET (orientado a la evaluación prequirúrgica de la epilepsia) [2].

En la actualidad es posible realizar la sustracción de la SPECT-PCR ictal con la PET interictal mediante el programa PISCAM [3].

PET

PET detecta la desintegración de isótopos inestables emisores de positrones de vida media corta y proporciona información sobre el metabolismo cerebral complementaria a la información estructural de las técnicas radiológicas. El positrón es la antipartícula del electrón con el que interacciona en una

reacción de aniquilación fruto de la cual se emiten dos fotones de una energía concreta. Estas características permiten su detección y localización espacial con gran precisión. El radiofármaco utilizado de manera más extendida es la [^{18}F]-fluorodesoxiglucosa ([^{18}F]FDG). El resto de los radiofármacos que han demostrado alguna utilidad en el diagnóstico de localización de la epilepsia están restringidos a centros capacitados para el uso de radiofármacos de vida media corta o en estudios de investigación [3,4].

Las principales diferencias entre PET y SPECT en epilepsia derivan de las características físicas del radionúclido, del radiofármaco y del sistema de detección empleado, lo que condiciona diferencias en resolución espacial, resolución temporal y disponibilidad (véase Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA PET EN COMPARACIÓN CON LA SPECT

PET:

- Menor vida media del radionúclido (F-18; 110 min.)
- Ventajas para el paciente y el entorno, se minimizan las medidas de radioprotección.
- Mayor energía (511 KeV x2)
 - Ofrece mayor resolución espacial
- Suele realizarse junto a una TC: imprescindible para corrección de atenuación.
- Supone una mayor dosis de exposición radiactiva

SPECT:

- Mayor disponibilidad
- Menor dosis de exposición radioactiva
- Menor resolución espacial
- Mayor resolución temporal
- Mayor disponibilidad
- Menor dosis de exposición radioactiva

Asimismo, técnicas basadas en RM como el Arterial Spin Labeling (ASL) permiten la cuantificación no invasiva del flujo sanguíneo cerebral, mostrando correlación con hallazgos de PET en determinados contextos clínicos [5,6]

Evidencias	Nivel
La PET ofrece mayor resolución espacial que la SPECT para la detección de alteraciones funcionales en epilepsia	III
La SPECT-PCR ictal permite la identificación de áreas de hiperperfusión que se correlacionan con la zona epileptógena cuando la inyección del trazador se realiza en los primeros segundos tras el inicio de la crisis	II
La comparación ictal-interictal mediante técnicas de sustracción (SISCOM) mejora la capacidad de localización frente al análisis visual aislado	II-III
La PET con 18F-FDG proporciona información metabólica complementaria a la RM estructural en la evaluación de epilepsia focal	II-III

Pregunta 9.3.- ¿Qué utilidad tiene la PET en el estudio de la epilepsia?

1. [18F]fluodesoxiglucosa (18F-FDG)

Dada la farmacocinética de la 18F-FDG la exploración se realiza en fase interictal. En ocasiones, especialmente en población pediátrica, es recomendable realizar la exploración con co-registro EEG de superficie para conocer con exactitud en qué fase se encuentra el paciente (actividad intercrítica o crítica) [7].

En términos generales, en fase interictal la zona epileptógena se comporta como **área hipometabólica** (área hipocaptante) respecto al parénquima circundante [8]. El origen de este hipometabolismo interictal es incierto y puede estar relacionado con una menor densidad de población neuronal, como con una menor actividad sináptica en la zona epileptógena [3,4]. En el caso de las displasias corticales, este hallazgo podría relacionarse con una disminución en la función del complejo IV mitocondrial [2].

La valoración de las imágenes puede realizarse visualmente o mediante comparación con bases de datos normativas y mapeo paramétrico estadístico. Existe información creciente sobre la posible superioridad de los equipos híbridos PET/RM frente a PET/TC, especialmente en pacientes con RM negativa, si bien la evidencia aún es heterogénea [3].

Las revisiones sistemáticas en este ámbito están condicionadas por la heterogeneidad de las series: epilepsia temporal o extratemporal; RM positiva o negativa; análisis visual o cuantitativo; población adulta o pediátrica; variable de contraste empleada) [1,5 No obstante, revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes apoyan el empleo de la PET-18F-FDG en la localización de la zona epileptógena [8,9].

1.1. Epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (EH)

La mayoría de los estudios coinciden en que la presencia de hipometabolismo temporal anterior en pacientes con esclerosis medial es un buen predictor de evolución favorable a largo plazo tras cirugía [8] y que una mayor extensión del hipometabolismo mesotemporal está relacionado con un peor pronóstico posquirúrgico [8].

La presencia de hipometabolismo bitemporal disminuye la capacidad de localización precisa y se asocia a peor pronóstico evolutivo [8,9]. Algunos estudios han propuesto patrones metabólicos específicos con capacidad predictiva sobre el control de las crisis [8].

Algunos estudios han descrito una asociación entre inicio precoz de las crisis y mayor extensión del hipometabolismo temporal, particularmente a nivel hipocampal, mientras que en epilepsias de larga evolución se han observado patrones metabólicos más extensos que incluyen la región amigdalal, si bien estos hallazgos no son uniformes en todas las series [3]. En términos generales la PET-[¹⁸F]FDG suele mostrar un hipometabolismo de mayor extensión al estrictamente restringido a la esclerosis mesial en RM, sugiriendo su empleo más que para la determinación precisa de la zona epileptógena, para la determinación de territorios corticales implicados [3].

1.2. Epilepsia del lóbulo temporal sin hallazgos estructurales.

En pacientes con RM negativa, la presencia de hipometabolismo temporal anterior en PET puede ser útil en la selección quirúrgica, con resultados postquirúrgicos comparables a aquellos con RM positiva en determinadas series [4,8,10].

1.3. Crisis extra-temporales sin hallazgos en RM.

En este contexto, especialmente en displasias corticales focales, la integración multimodal (PET, SPECT, RM y EEG) y su evaluación conjunta incrementan la validez diagnóstica respecto a la valoración aislada de cada técnica [4,11,12].

1.4. Otras localizaciones de epilepsia focal

En epilepsias fronto-orbitarias, la PET-18F-FDG puede mostrar hipometabolismo más allá de la región anatómica sospechada, con valor localizador variable [13].

En epilepsias opérculo-insulares, el hipometabolismo detectado por PET puede ser poco específico y asociarse a falsos positivos, siendo en algunos casos más útil la SPECT-PCR ictal [14].

Dada la baja prevalencia de estas entidades, la mayoría de los estudios disponibles son series de casos con evidencia limitada [8].

1.5 Revisiones sobre utilidad de PET-[18F]FDG en CE y epilepsia

Revisiones sistemáticas recientes (Courtney et al. [8] (n=4104); Niu et al. [9] (n=2246) apoyan el uso de PET-18F-FDG en la evaluación prequirúrgica, si bien la heterogeneidad metodológica limita conclusiones definitivas sobre coste-efectividad.

La revisión de Ghaffari et al. [15] analiza cuál puede ser el mejor protocolo de selección de candidatos quirúrgicos cuyos principales resultados se desglosan en este capítulo.

En términos de coste-efectividad, Kwon *et al* ha señalado que la ausencia de evidencia de alta calidad no implica necesariamente falta de eficiencia diagnóstica [16]

2. Otros trazadores

El empleo de otros radiofármacos distintos de 18F-FDG (receptores GABA, metabolismo aminoacídico, neuroinflamación) está limitado por su disponibilidad y se circunscribe fundamentalmente a centros con actividad investigadora. En la práctica clínica habitual su uso es restringido [3].

3. Epilepsia infantil

En términos generales, el estudio mediante neuroimagen funcional en la población pediátrica con crisis epilépticas constituye uno de los escenarios más exigentes, tanto desde el punto de vista tecnológico como organizativo. En una proporción significativa de casos, el grado de colaboración necesario para realizar las exploraciones es insuficiente, siendo precisa la sedación del paciente.

Además, el metabolismo glucídico cerebral puede verse influido por descargas eléctricas subclínicas o por la presencia de actividad intercrítica frecuente, lo que hace recomendable el co-registro simultáneo de la PET-18F-FDG con EEG de superficie para una correcta interpretación del estudio [7].

A estas dificultades logísticas se suma la posibilidad de que la zona epileptógena se manifieste como hipermetabólica o que existan áreas hipometabólicas adicionales no estrictamente limitadas al foco epileptógeno, lo que podría reflejar alteraciones más amplias del desarrollo cortical [7].

La interpretación de las imágenes de PET-18F-FDG en edad pediátrica requiere un conocimiento preciso del patrón metabólico normal según la etapa del desarrollo cerebral, así como la integración multimodal con los hallazgos clínicos, electroencefalográficos y estructurales [4,7].

Evidencias	Nivel
La PET-18F-FDG interictal identifica áreas de hipometabolismo que se correlacionan con la zona epileptógena en epilepsia focal	II
En epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis medial, el hipometabolismo temporal anterior se asocia a mejor pronóstico postquirúrgico	II
En pacientes con RM negativa, la PET-18F-FDG puede mejorar la localización y selección de candidatos quirúrgicos	II
En la evaluación prequirúrgica de la epilepsia focal, el uso de la PET-[¹⁸ F] FDG cerebral mejora el coste-efectividad y la eficiencia diagnóstica sobre las estrategias basadas sólo en RM y VEEG	III

Pregunta 9.4.- ¿Qué utilidad tiene la SPECT-PCR en el estudio de la epilepsia?

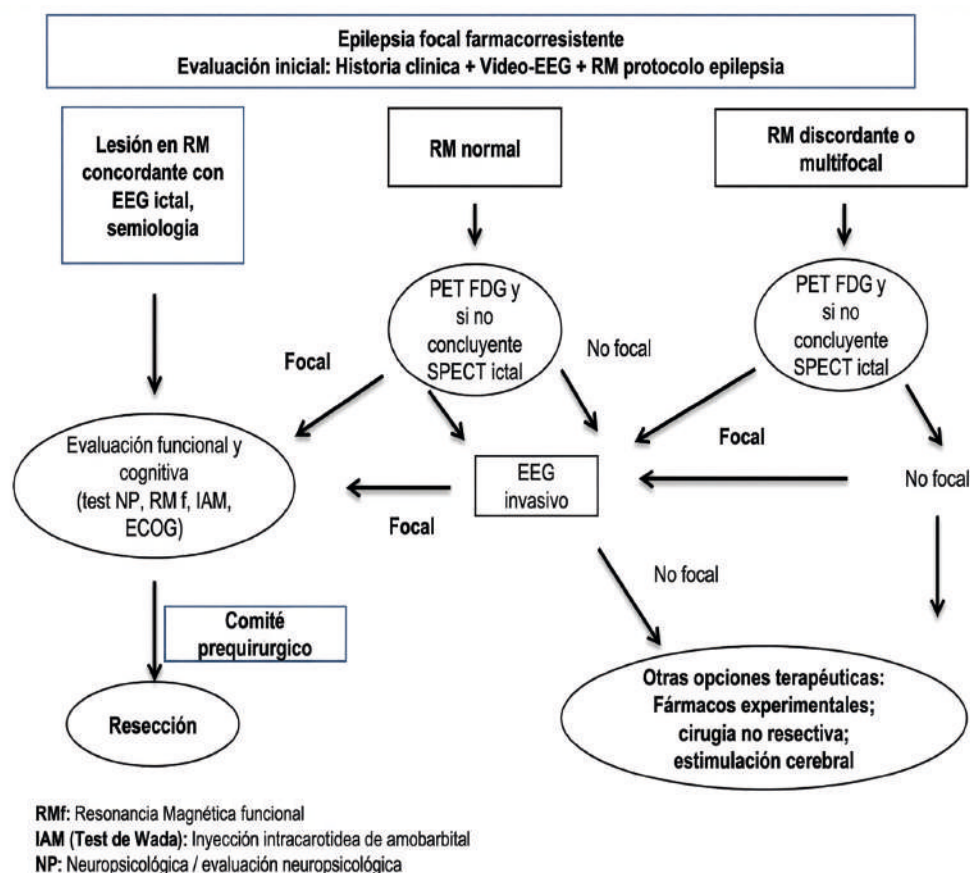
Como se ha mencionado anteriormente la SPECT-PCR posee mayor resolución temporal en comparación con la PET, aunque con menor resolución espacial. En la práctica clínica, este hecho determina que en muchos centros se emplee la PET-[¹⁸F]FDG en el estudio interictal (mayor resolución y sensibilidad para determinar alteraciones metabólicas) y se reserve el uso de la SPECT-PCR a la fase ictal. En determinados casos puede realizarse la sustracción de ambos procedimientos (PISCOM), evitando la necesidad de realizar una SPECT interictal para la comparación clásica ictal-interictal (SISCOM) [3].

El punto crítico de la SPECT-PCR ictal es el intervalo entre el inicio de la crisis y la inyección del radiofármaco. A mayor retraso en la inyección, aumenta la posibilidad de que la exploración refleje no sólo a la zona epileptógena inicial, sino también áreas de propagación. La mayoría de los estudios coinciden en que la inyección debe realizarse idealmente en los primeros 15 segundos tras el inicio de la crisis eléctrica [4]. En opinión del autor y especialmente en pediatría, anterior a los 10 segundos.

La SPECT-PCR ictal no puede valorarse aisladamente. Su principal aportación diagnóstica es en pacientes en los que los procedimientos previos (habitualmente RM, Vídeo-EEG, PET-[¹⁸F]FDG) no son localizadores o muestran discordancia entre sí [4]

Una propuesta de algoritmo de uso de estos procedimientos se expone en la figura 9.1. (modificada de [2,17]).

FIGURA 9.1 Propuesta de algoritmo para el empleo de los procedimientos de MN en CE (modificado de [2,15]).



Evidencias	Nivel
La SPECT-PCR ictal muestra un aumento focal de la perfusión que se correlaciona con la zona epileptógena en un porcentaje significativo de pacientes con epilepsia refractaria	II
La precisión de la SPECT ictal depende críticamente del intervalo entre el inicio de la crisis y la inyección del radiofármaco, siendo óptimo realizarla en los primeros 15 segundos	II
La comparación ictal–interictal mediante técnicas de sustracción (SISCOM) mejora la localización frente al análisis visual aislado	III
La sustracción SPECT ictal–PET interictal (PISCOM) puede mejorar la concordancia diagnóstica en casos seleccionados	II
La SPECT-PCR ictal es especialmente útil en pacientes con estudios estructurales y metabólicos no localizadores o discordantes	II

Pregunta 9.5.- ¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos de la RM-f?

En el estudio prequirúrgico de la epilepsia, la RMf es una técnica de imagen no invasiva que permite combinar la imagen anatómica con la funcional para localizar las áreas corticales elocuentes relacionadas con el foco epileptógeno.

La RMf se basa en la técnica BOLD (dependiente del nivel de oxígeno en sangre), fundamentada en los cambios que se producen en el lecho capilar en la concentración relativa de oxi y desoxihemoglobina inducidos por un incremento de la actividad neuronal. Esta activación produce un aumento del flujo sanguíneo local y una disminución relativa del efecto paramagnético de la desoxihemoglobina, lo que se traduce en un aumento de señal detectable en secuencias potenciadas en T2* [18].

La realización del estudio requiere la ejecución de paradigmas o tareas específicas precisando por tanto la colaboración activa del paciente. Deben utilizarse paradigmas validados y pueden presentarse de forma auditiva o visual, siguiendo un diseño en bloques o relacionado con eventos. Posteriormente, las imágenes son sometidas a postprocesado estadístico para generar mapas de activación funcional que permitan delimitar en color con precisión las áreas implicadas [18].

Por otro lado, la existencia de señales BOLD de baja frecuencia (<1Hz), la detección de fluctuaciones BOLD de baja frecuencia en ausencia de tarea permite realizar estudios de RMf en estado de reposo (RMf-ER), orientados al análisis de redes de conectividad cerebral. Estudios recientes valoran su aplicabilidad clínica en la planificación prequirúrgica de la epilepsia entre otras patologías, con la ventaja de no precisar de la colaboración activa del paciente [21].

Por otro lado, la técnica de Arterial Spin Labeling (ASL) permite cuantificar de forma no invasiva el flujo sanguíneo cerebral utilizando el agua arterial como trazador endógeno. El ASL puede identificar áreas de hiperperfusión ictal o hipoperfusión interictal y ha mostrado correlación con los hallazgos de PET-18F-FDG en determinados contextos, especialmente en epilepsia del lóbulo temporal mesial [5,6]. No obstante, su papel clínico aún no está completamente estandarizado en la evaluación prequirúrgica. Además, estudios recientes sugieren que ASL puede aportar información pronóstica en epilepsia focal lesional pediátrica, aunque la evidencia aún es limitada [22,23].

La RMf es un procedimiento técnicamente complejo que requiere equipamiento adecuado, software de pre y postprocesado específico, tiempo y personal multidisciplinar entrenado. Aunque la secuencia eco-planar (EPI) necesaria para su adquisición está disponible en la mayoría de equipos de 1,5T y 3T, su correcta implementación exige planificación individualizada, selección apropiada de paradigmas y experiencia en la interpretación de los resultados.

La correcta realización de la prueba exige la selección de los paradigmas en función de las características clínicas de los pacientes previa instrucción y evaluación individualizada de éstos, la administración de las tareas durante el tiempo de escaneo y el conocimiento de los procesos cognitivos para la interpretación de la imagen entre otros. En algunas situaciones es recomendable utilizar paradigmas adaptados para niños o personas con dificultad cognitiva en la realización de tareas. Además es esencial la interpretación de los resultados por personal experto en la técnica. Esto hace que sean escasos los centros que la realizan, dificultando que, en el momento actual, la RMf pueda ser considerada como una técnica estándar en la planificación de la cirugía de la epilepsia, sin embargo un creciente número de estudios apuntan hacia la necesidad de utilizarse en el futuro como técnica complementaria de la práctica clínica en esta patología.

Evidencias	Nivel
La RMf basada en técnica BOLD permite la localización no invasiva de áreas corticales elocuentes en pacientes con epilepsia candidatos a cirugía	II
La RMf en estado de reposo puede aportar información sobre redes funcionales sin requerir colaboración activa del paciente	III
La técnica ASL permite la evaluación no invasiva de la perfusión cerebral y muestra correlación con PET en determinados subgrupos de epilepsia temporal	III
La correcta implementación de la RMf requiere estandarización de paradigmas, procesamiento adecuado e interpretación experta	III

Pregunta 9.6.- ¿Qué funciones cerebrales pueden ser evaluadas y qué utilidad tienen los estudios de RM-f en el estudio de epilepsia?

La RMf está indicada en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia permitiendo identificar áreas elocuentes y estimar el riesgo de secuelas posquirúrgicas. Los estudios de RMf en este contexto se dirigen principalmente a la localización de áreas elocuentes de lenguaje, memoria y funciones sensitivomotoras. El análisis e interpretación se centra en la lateralización hemisférica y la predicción de los posibles déficits postquirúrgicos en dominios cognitivos de lenguaje y memoria. Adicionalmente, las áreas elocuentes del córtex motor y sensorial primario también pueden ser localizadas para la planificación quirúrgica.

La guía clínica de la Academia Americana de Neurología sobre el uso de la RMf en la planificación quirúrgica de la epilepsia [19], (elaborada tras revisar 172 artículos seleccionando los 37 más relevantes) concluye que la RMf proporciona información para la lateralización del lenguaje al compararla con la inyección intracarotídea de amobarbital (test de Wada), con un **nivel de evidencia I**, en el 87% de los casos de epilepsia temporal medial y el 81% de los casos de epilepsia extratemporal, con datos insuficientes para los tumores de localización temporal y la epilepsia temporal lateral.

Tabla 5. Recomendaciones según escenario clínico:

Escenario clínico	Técnica recomendada
RM negativa	PET-18F-FDG
Discordancia electroclínica	SPECT-PCR ictal
Riesgo funcional en hemisferio dominante	RMf lenguaje
Niño con baja colaboración	PET con EEG / considerar RMf-ER
Sospecha epilepsia temporal mesial	PET ± ASL

En cuanto a la lateralización hemisférica de la memoria, la RMf podría considerarse una alternativa comparable al test de Wada, **con un nivel de evidencia II**, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial, con datos insuficientes para otros tipos de epilepsia.

Respecto a la capacidad predictiva de la RMf para déficits cognitivos posquirúrgicos, la evidencia disponible permite considerar su utilidad con nivel de evidencia II, en la predicción de déficit del lenguaje postquirúrgicos tras resección temporal anterior en epilepsia del lóbulo temporal, así como en la predicción de los déficits de memoria verbal en la epilepsia temporal medial izquierda y de memoria visoespacial en la epilepsia temporal medial derecha.

En general hay que tener en cuenta que la implementación de paradigmas encaminados a la localización de áreas elocuentes del lenguaje y sensitivomotoras está respaldada por paradigmas bien validados; sin embargo, la localización de redes de memoria verbal y visual requiere cautela en la interpretación. Existe necesidad de homogeneizar los estudios en cuanto a la metodología implementada (paradigmas, métodos de análisis) y ampliar la evidencia en epilepsias extratemporales y sintomáticas, dado que la mayoría de estudios se han centrado en epilepsia del lóbulo temporal (véase tabla 9.4). Revisiones recientes sobre evaluación no invasiva prequirúrgica apoyan este enfoque y subrayan la necesidad de estandarización y validación externa [21]. Asimismo, el uso de EEG-fMRI puede aportar información complementaria en centros con disponibilidad [20]

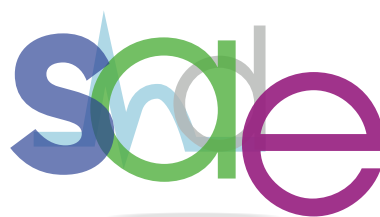
Evidencias	Nivel
La RMf proporciona información válida para la lateralización del lenguaje en la evaluación prequirúrgica, con concordancia alta frente a test de Wada en epilepsia temporal medial y extratemporal, según guía AAN	I
La RMf puede considerarse una alternativa comparable al test de Wada para lateralización hemisférica de la memoria en epilepsia temporal medial, con evidencia moderada	II
La RMf tiene utilidad para predecir déficits posquirúrgicos de lenguaje tras resección temporal anterior y déficits de memoria (verbal izquierda; visoespacial derecha) en epilepsia temporal medial	II
La utilidad de paradigmas de memoria requiere cautela por heterogeneidad metodológica; se precisa estandarización y más evidencia en epilepsias extratemporales	III

Recomendaciones	Grado
En epilepsia focal farmacorresistente candidata a cirugía se recomienda un abordaje multidisciplinar y multimodal, integrando clínica, VEEG, RM estructural y neuroimagen funcional cuando esté indicada, para mejorar la localización de la zona epileptógena	B
Se recomienda emplear PET-18F-FDG interictal como técnica funcional complementaria en la evaluación prequirúrgica, especialmente cuando la RM sea negativa o exista discordancia electroclínica	B
Se recomienda realizar SPECT-PCR ictal cuando los estudios previos (RM, VEEG, PET) sean no localizadores o discordantes y sea factible logísticamente	B
Para optimizar el rendimiento de la SPECT-PCR ictal se recomienda administrar el radiofármaco lo antes posible tras el inicio de la crisis (objetivo <15 s) y documentar el intervalo con el registro Vídeo-EEG	B
Se sugiere utilizar técnicas de sustracción/posprocesamiento (SISCOM) para mejorar la interpretación de la SPECT-PCR ictal frente a la lectura visual aislada, cuando estén disponibles y estandarizadas	B
En planificación quirúrgica se recomienda el uso de RMf (BOLD) para lateralización del lenguaje y localización de áreas elocuentes cuando el foco o el abordaje impliquen riesgo funcional	A
Se sugiere utilizar RMf para memoria y para la predicción de déficits cognitivos posquirúrgicos (lenguaje/memoria) en epilepsia temporal, integrada con evaluación neuropsicológica y datos electroclínicos	C
En población pediátrica se recomienda planificar PET/SPECT y RMf considerando colaboración/sedación y posible actividad subclínica; cuando sea posible, realizar PET-18F-FDG con co-registro EEG y coordinar estrechamente la SPECT ictal con VEEG	B

BIBLIOGRAFIA

1. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 594-606. doi: 10.1038/ s41582-019-0224-y.
2. Theodore WH. Presurgical focus localization in epilepsy: PET and SPECT. *Sem Nucl Med* 2017; 47: 44-53. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.09.008.
3. Sukprakun C, Tepmongkol S. Nuclear imaging for localization and surgical outcome prediction in epilepsy: a review of latest discoveries and future perspectives. *Front Neurol*. 2022;13:1083775. doi:10.3389/fneur.2022.1083775
4. Traub-Weidinger T, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Borgwardt L, Brendel M et al. EANM practice guidelines for an appropriate use of PET and SPECT for patients with epilepsy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2024) 51:1891–1908; doi.org/10.1007/s00259-024-06656-3
5. Sierra-Marcos A, Carreño M, Setoain X, López-Rueda A, Aparicio J, Donaire A, Bargalló N. Accuracy of arterial spin labeling magnetic resonance imaging (MRI) perfusion in detecting the epileptogenic zone in patients with drug-resistant neocortical epilepsy: comparison with electrophysiological data, structural MRI, SISCO and FDG-PET. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):160-167. doi:10.1111/ene.12826
6. Oishi M, Morikawa M, Ishii K, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI and 18F-FDG PET in temporal lobe epilepsy: correlation with quantitative asymmetry indices. *Epilepsy Res*. 2018;145:63-68. doi:10.1016/j.eplesyres.2018.06.006
7. Tian M, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, Chiti A, Carrio I, Civelek AC, Feng J, Zhu Y, Zhou R, Wu S, Zhu J, Ding Y, Zhang K, Zhang H. International consensus on the use of [18 F]-FDG PET/CT in paediatric patients affected by epilepsy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2021) 48:3827–3834. doi.org/10.1007/s00259-021-05524-8
8. Courtney MR, Antonic-Baker A, Chen Z, Sinclair B, Nicolo JP, Neal A, Marotta C, Bunyamin J, Kwan P, O'Brien TJ, Vivash L. Association of Localizing 18F-FDG-PET Hypometabolism and Outcome Following Epilepsy Surgery. Systematic review and meta-analysis. *Neurology* (2024) 102: e209304. doi:10.1212/WNL.
9. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, Zhu S, Li F, Huo L. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *European Radiology* (2021) 31:6353–6366. doi.org/10.1007/s00330-020-07645-4
10. Wang X, Zhang C, Wang Y, et al. Prognostic factors for seizure outcome in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy: a meta-analysis and systematic review. *Seizure*. 2016;38:54–62. doi:10.1016/j.seizure.2016.04.002
11. Qian Z, Lin J, Jiang R, Jean S, Dai Y, Deng D, Tagu PT, Shi L, Song S. Evaluation of MRI post-processing methods combined with PET in detecting focal cortical dysplasia lesions for patients with MRI-negative epilepsy. *Seizure* 2024; 4 (117):275-283. doi: 10.1016/j. Seizure. 2024;117:275–283
12. Lee SK. Who are the Better Candidates for Epilepsy Surgery? Review. *Journal of Epilepsy Research* 2023, 13 (2): 36-41. doi: 10.14581/jer.23006
13. Chibane IS, Boucher O, Dubeau F, et al. Orbitofrontal epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav* 2017; 76: 32-8. doi:10.1016/j.yebeh.2017.08.038
14. Sala-Padro J, Fong M, Rahman Z, et al. A study of perfusion changes with Insula Epilepsy using SPECT. *Seizure* 2019; 69: 44-50. doi: 10.1016/j.seizure.2019.03.021.
15. Ghaffari-Rafi A, Leon-Rojas J. Investigatory pathway and principles of patient selection for epilepsy surgery candidates: a systematic review. *BMC Neurol*. 2020; 20(1): 1-9. doi:10.1186/s12883-020-01680-w

16. Kwon Ch, Chang EF, Jetté N. Cost-Effectiveness of Advanced Imaging Technologies in the Presurgical Workup of Epilepsy. *Epilepsy Currents* 2020; 20(1): 7-11. doi: 10.1177/1535759719894307.
17. Steinbrenner M, Duncan JS, Dickson J, Rathore Ch, Wächter B, Aygun N, et al. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia* 2022; 63: 1238-1252. doi.org/10.1111/epi.17194
18. Loring DW, Meador KJ, Allison JD, et al. Now you see it, now you don't: statistical and methodological considerations in fMRI. *Epilepsy Behav* 2002;3: 539-547. doi: 10.1016/s1525-5050(02)00558-9.
19. Gloss D, Szaflarski JP, Holland SK, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017;89(6):640-641. doi: 10.1212/WNL.0000000000004203.
20. Szaflarski JP. Not a Slam-Dunk: Assessing the Role of EEG/fMRI in the Presurgical Evaluation. *Epilepsy Curr.* 2022 Jan 10;22(2):100-102. doi: 10.1177/15357597211073015. PMID: 35444505; PMCID: PMC8988718.
21. Trinka E, Koepp M, Kalss G, Kobulashvili T. Evidence based noninvasive presurgical evaluation for patients with drug resistant epilepsies. *Curr Opin Neurol.* 2024 Apr 1;37(2):141-151. doi: 10.1097/WCO.0000000000001253. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38334495.
22. Gennari AG, Gaito L, Cserpan D, Kottke R, Krayenbühl N, Rüegger A, O' Gorman Tuura R, Ramantani G. Brain perfusion imaging by arterial spin labeling predicts postsurgical seizure freedom in pediatric focal lesional epilepsy: A pilot study. *Epilepsia*. 2025 Jul;66(7):2353-2364. doi: 10.1111/epi.18375. Epub 2025 Mar 18. PMID: 40099955.
23. Xu Y, Tan G, Chen D, Liu J, Zhou Z, Liu L. Arterial spin labeling perfusion MRI applications in drug-resistant epilepsy and epileptic emergency. *Acta Epileptol.* 2023 Sep 28;5(1):23. doi: 10.1186/s42494-023-00134-3. PMID: 40217550; PMCID: PMC11960231.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

10 Estudios Genéticos en Epilepsia

AUTORES:

- *Luis Lobato Pérez.*
- *Montserrat Fuentes Guerrero*

REVISORES:

- *Antonio Gil-Nagel Rein*
- *Paula Martínez Agredano*

Pregunta 10.1.- Son útiles las pruebas genéticas en los pacientes con epilepsia para mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico?

Definir la **etiología** de la epilepsia en un paciente es fundamental para su **manejo integral**. En el momento actual se estima que más de la mitad de todas las epilepsias tienen un origen genético. Defectos de **un solo gen** en los canales iónicos o receptores de neurotransmisores se han asociado con varias formas hereditarias de epilepsia, incluidas las previamente clasificadas como «idiopáticas», pero también algunas formas **focales y lesionales**, así como **encefalopatías epilépticas del desarrollo** [1]

A partir de la identificación del **primer gen relacionado con la epilepsia, CHRNA4, en 1995**, el descubrimiento de genes ha seguido un **ritmo constante** hasta **2013**, momento a partir del cual se observa un aumento exponencial, con más de 1000 genes identificados actualmente en asociación con epilepsias monogénicas [2]. Los avances en los **microarrays de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)** de alta densidad y la **secuenciación de nueva generación (NGS)** han acelerado la identificación de genes relacionados con la epilepsia, en particular a través de la **secuenciación del exoma completo (WES)** [3].

El diagnóstico genético en epilepsia puede identificar **subgrupos de pacientes** relevantes para el tratamiento, especialmente para variantes patogénicas únicas con funciones específicas, así como las variantes de número de copia (deleciones y duplicaciones) y riesgo poligénico en epilepsias con patrón de herencia compleja [4].

La **integración de la genética en la práctica clínica** de la epilepsia ofrece beneficios más allá de la confirmación diagnóstica:

- Ofrece la posibilidad de un **diagnóstico temprano y preciso**, permitiendo en muchos casos evitar baterías extensas de pruebas y poniendo fin a la odisea diagnóstica, que a menudo prolonga la ansiedad e incertidumbre de las familias.
- Determinar causas específicas atendiendo a los **mecanismos biológicos subyacentes**, permitirá estrategias individualizadas de medicina de precisión mejorando la calidad general de la atención, desde las **actuales intervenciones médicas imprecisas** hasta el potencial de **tratamientos personalizados**. Ejemplos de Terapias dirigidas incluyen el uso de piridoxina para las mutaciones del gen ALDH7A1, carbamazepina en la deficiencia de PRRT2, y la dieta/terapia cetogénica para las mutaciones del gen SLC2A1 [5]. Las terapias futuras, como la modulación de oligonucleótidos anti sentido (ASO) y la terapia génica, son prometedoras para tratamientos más completos[6]. En 2021 se evaluó el impacto del diagnóstico genético molecular definitivo en un estudio observacional retrospectivo multicéntrico cuyo

objetivo era explorar los matices de la medicina de precisión en la epilepsia mediante una **encuesta a pacientes con epilepsias genéticas en centros de especializados**. De los 293 pacientes **el 35% de los pacientes** recibió evaluaciones diagnósticas adicionales, **el 32 %** se cambió **de tratamiento debido a hallazgos genéticos**, implementando **tratamientos de precisión exitosos** en el **19 %** de ellos. **Además, el 39% de los pacientes reportó mejoras en su calidad de vida tras el diagnóstico genético [7]**. En otro reciente estudio observacional retrospectivo en pacientes con **epilepsia de inicio pediátrico** se evalúan los resultados del **análisis multigénico NGS**. Se obtuvo un diagnóstico molecular con mayor frecuencia en pacientes con **rasgos fenotípicos definidos**, caracterizados por epilepsia de **inicio precoz**, presencia de **déficits neurológicos**, **retraso del desarrollo** y anomalías en la RM cerebral [6]. La aplicación a gran escala del análisis genético NGS identificó el defecto molecular en aproximadamente una cuarta parte de los casos, siendo mayor la tasa de diagnóstico en aquellos con encefalopatía epiléptica del desarrollo de inicio precoz y Epilepsia Mioclónica Progresiva [8].

- Pretende **orientar el pronóstico**, aportar conocimientos sobre **problemas del desarrollo, resultados cognitivos, comorbilidades, calidad de vida**, reconocimiento de un mayor riesgo de SUDEP, todo ello basado en un diagnóstico molecular[9].
- Permite a las familias estimar el riesgo de recurrencia, tomar **decisiones reproductivas informadas**, considerado las pruebas genéticas, incluidas diagnóstico prenatal y preimplantacional [10,11].
- Facilita la inclusión en **registros, estudios de historia natural o ensayos** clínicos que investigan nuevas opciones terapéuticas, farmacológicas o no como terapias dietéticas, neuroestimulación o terapias génicas, así como brindar acceso a **redes de apoyo** especializadas [11].

Teniendo en cuenta el **alto rendimiento diagnóstico y el impacto sobre el tratamiento**, se recomienda realizar pruebas genéticas a cualquier paciente que no tenga una etiología establecida, independientemente de la edad y del control de las crisis, especialmente para fenotipos específicos de epilepsia [10]. Las ventajas de realizarlas se extienden a los adultos con epilepsia de origen desconocido, mejorando las decisiones terapéuticas y la calidad de vida [11]. En definitiva, la transición hacia una **terapia de precisión** basada en datos y centrada en el paciente podría revolucionar los paradigmas del tratamiento de la epilepsia, pasando de **enfoques empíricos a otros individualizados y potencialmente más eficaces**.

Evidencias	Nivel
Los estudios genéticos pueden ayudar al diagnóstico precoz de enfermedades complejas	II
Los hallazgos genéticos pueden modificar el tratamiento inicial implementando terapias de precisión	IV
Las pruebas genéticas de la epilepsia aportan claridad diagnóstica y permiten el asesoramiento genético pudiendo tener un impacto en la estimación del riesgo de recurrencia y la planificación familiar para los pacientes con resultados positivos	IV
Permiten ofrecer a las familias información orientada sobre un mayor riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia en determinados casos	II
El estudio genético realizado precozmente reduce los tiempos diagnósticos y los costes sanitarios mejorando la rentabilidad de las pruebas genéticas	III

Pregunta 10.2.- ¿Qué información debemos conocer del paciente antes de solicitar un estudio genético?

Con el fin de optimizar los recursos disponibles es imprescindible realizar un **fenotipado exhaustivo** del paciente junto con una **evaluación parental** que incluya pedigrí de tres generaciones y antecedentes familiares para determinar los patrones de herencia sobre las variantes [12].

Debe obtenerse una historia clínica minuciosa incidiendo en antecedentes personales e historia de la epilepsia, edad de inicio, tipo de crisis, tipo de epilepsia y, si es posible, síndrome epiléptico, realizar un **examen físico** para detectar presencia de dimorfismo, alteraciones multisistémicas, comorbilidades como discapacidad intelectual u otros trastornos del neurodesarrollo. Así como es imprescindible realizar un **examen neurológico completo**. Antes del análisis genético, es recomendable proporcionar al laboratorio de diagnóstico una descripción fenotípica detallada del paciente, incluyendo tipo de epilepsia y otros rasgos clínicos relevantes. Se recomienda el uso de descripciones basadas en la **Ontología del Fenotipo Humano (HPO)** para garantizar una terminología estandarizada que permita la comunicación eficaz entre laboratorios [13]. Incluso se podría utilizar la **subontología de crisis de la HPO** basada en la Clasificación Operativa de Tipos de Crisis de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) de 2017, disponible desde 2020 con el fin de armonizar los datos aportados [14].

Basándose en el fenotipo, estudios neurofisiológicos y de neuroimagen y cribado metabólico básico, el clínico puede formular una hipótesis sobre qué gen o genes podrían ser responsables de la epilepsia de un paciente y **seleccionar el tipo de prueba** más adecuada e **interpretar los resultados con precisión** [13].

Evidencia	Nivel
Antes de solicitar un estudio genético es imprescindible realizar una anamnesis completa, examen físico y neurológico, así como estudios de neuroimagen y neurofisiología	IV

Pregunta 10.3.- ¿En qué pacientes está indicado realizar un estudio genético? ¿Quiénes deberían ser estudiados y en qué casos?

Se estima que aproximadamente entre el 30% y el 50% de todas las epilepsias tienen una base genética [15,16]. Esto explica que los familiares de primer grado de pacientes con epilepsia presenten un **riesgo 5 a 10 veces mayor** de desarrollar epilepsia tras un traumatismo craneoencefálico [15].

En general, se recomienda solicitar un estudio genético en pacientes con **epilepsia de etiología desconocida**, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Nacional de Consejo Genético, sin importar **la edad de inicio ni las manifestaciones clínicas** [17,18]. Se considera epilepsia de etiología desconocida aquella en la que no se identifica una causa estructural, metabólica, infecciosa, inmunológica u otra etiología adquirida como traumatismos o ictus [17]. La justificación para realizar un estudio genético radica tanto en su valor diagnóstico como en sus repercusiones en el manejo clínico, incluyendo tanto a pacientes con **epilepsia farmacorresistente como a aquellos con epilepsia controlada** [17].

Sin embargo, la **rentabilidad diagnóstica** del estudio genético difiere según el tipo de prueba realizada y el perfil del paciente [17,18], siendo más elevada en encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo (EEND, 22%) y menor en epilepsias focales (7%) [19]. Se debe considerar especialmente el estudio genético en los siguientes casos:

- **Encefalopatías epilépticas**[13,18]. Grupo con mayor rentabilidad diagnóstica, con hasta un 50% de casos de origen genético [16].
- **Epilepsias graves de inicio precoz**[13,18]. Especialmente en epilepsias neonatales e infantiles, debido a la alta prevalencia de etiologías genéticas y la relevancia del tratamiento temprano en alguna de ellas[20]. La rentabilidad diagnóstica en esta población oscila entre el 50% y el 60% [13].
- **Epilepsias con otros síntomas asociados**. Pacientes con discapacidad intelectual, autismo, alteraciones del neurodesarrollo o rasgos dismórficos [1,13,18].
- **Epilepsias mioclónicas progresivas**[13,18].
- **Síndromes específicos** como síndrome de Dravet (SCN1A) ante crisis febriles frecuentemente hemiclónicas, tempranas y prolongadas inducidas por fiebre; síndrome de Rett (MECP2) en pacientes, mayoritariamente niñas, con regresión del desarrollo y movimientos estereotipados; Complejo esclerosis tuberosa (TSC1/TSC2) en casos de crisis con lesiones cutáneas típicas [13].
- **Epilepsias focales no adquiridas en contextos familiares**. Ejemplos son epilepsias relacionadas con el sueño, como la epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal (ADNFLE) y las epilepsias hipermotoras familiares con patrones de herencia bien establecidos [18].

También se debería considerar el estudio genético en:

- **Epilepsias focales farmacorresistentes no adquiridas** en el contexto del estudio **prequirúrgico**[18].
- **Pacientes con malformaciones corticales**. La displasia cortical focal ha sido vinculada a mutaciones en mosaico de genes relacionados con la vía mTOR (TSC1 y TSC2), GATORpatías (DEPDC5) [13]. Otras malformaciones relevantes incluyen la lisencefalia (genes DCX y ARX), la polimicrogiria (TUBA1A, COL4A1 y GPR56) y la heterotopia nodular periventricular (FLNA) [13].
- **Historia familiar significativa de epilepsia**. Implicando a varios familiares de primer o segundo grado [18].

A pesar de la importante agregación familiar, las **epilepsias generalizadas idiopáticas** muestran una baja asociación con variantes genéticas establecidas. En la mayoría de los casos, se han identificado variantes en genes que codifican subunidades del receptor GABA o microdeleciones como 15q13.3 [15, 18]. Sin embargo, estas variantes no siempre se correlacionan con la enfermedad dentro de las familias [24] Aunque las **escalas de riesgo poligénico** son prometedoras, aún no tienen aplicación en la práctica clínica habitual. Por ello, en general, no se recomienda realizar estudio genético en estos pacientes [13,20].

Evidencias	Nivel
Se recomienda solicitar un estudio genético en cualquier paciente con epilepsia de etiología desconocida , de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Nacional de Consejo Genético, sin importar la edad de inicio ni las manifestaciones clínicas	IV
Se recomienda solicitar estudio genético en pacientes con displasias corticales y pacientes con historia familiar significativa de epilepsia implicando familiares de primer o segundo grado	IV
En el momento actual, no se recomienda realizar estudio genético en pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas	IV

Pregunta 10.4.- ¿Cuál es el estudio genético más adecuado en cada caso? Ventajas, limitaciones e indicaciones de cada técnica

Con los avances en las técnicas de secuenciación masiva, especialmente las de nueva generación, se recomienda cada vez más la **secuenciación del exoma con análisis de variaciones del número de copias (CNVs)** como primera línea de estudio [13,17,18]. Este enfoque ha mostrado ser coste-efectivo [17]. Sin embargo, las recomendaciones son dinámicas y la elección de la prueba depende del perfil del paciente y de los recursos disponibles.

• **Secuenciación de nueva generación.** Considerado el método de elección de primera línea [17,18]. Incluye:

- Secuenciación del exoma: Permite el análisis simultáneo de toda la región codificante y las regiones intrónicas adyacentes del genoma humano (~1-2%)[18,20]. Permite el análisis sincronizado de todos los genes conocidos de la epilepsia, además de los genes recién identificados y los candidatos [17]. En los últimos años la secuenciación del exoma ha comenzado a detectar variantes en el número de copias (CNV), pero ésta sigue siendo limitada[13,18]. Las expansiones de repeticiones tampoco son habitualmente detectables mediante esta técnica. Su rentabilidad diagnóstica se estima en torno al 24% [17,18].
- Secuenciación del Exoma en trío: Similar a la anterior, pero ampliando el estudio a los progenitores, lo que facilita la interpretación de los resultados y permite detectar variables de novo con mayor precisión [13].
- Secuenciación del genoma: Secuenciación completa del ADN, permitiendo la identificación de SNV y CNV en regiones codificantes y no codificantes. Presenta retos en la interpretación de variantes en regiones no codificantes y genera un mayor número de variantes de significado incierto en comparación con la secuenciación exómica[13,18]. Presenta las mismas limitaciones en cuanto a la detección limitada de CNV y expansión de repeticiones [17]. Su rentabilidad diagnóstica alcanza hasta el 48% [17,18].
- Secuenciación del genoma en trío: Equivalente a la secuenciación del exoma en trío, ampliando el estudio a los progenitores para mejorar la interpretación de variantes de novo[13].

• **Paneles genéticos.** Consisten en la secuenciación de regiones codificantes y sus regiones intrónicas adyacentes de genes seleccionados. Solo se pueden evaluar los genes incluidos en el diseño del panel, por lo que su composición suele quedar obsoleta rápidamente tras su implementación debido al rápido avance en el descubrimiento de nuevos genes. Se recomienda su uso cuando la secuenciación exómica no está disponible o cuando se requiere un análisis más profundo de ciertos genes, por ejemplo, en sospecha de mosaicismo [13,17].

Existen numerosos paneles comerciales para epilepsia con un número variable de genes, lo que dificulta la comparación de su rentabilidad diagnóstica. Algunos paneles pueden detectar CNV y expansión de tripletes, lo que representa una ventaja en algunos casos [17].

Los factores más relacionados con la rentabilidad diagnóstica son la presencia de malformaciones cerebrales estructurales (54%) y el número de genes [19]: más de 25 genes (~20%) [17], entre 40-80 genes (20-28,5%) [20], más de 500 genes (~35%)[19].

• **Cromosoma microarray (CMA).** El cariotipado molecular utilizando plataformas basadas en arrays es una forma eficiente de buscar variaciones estructurales multigénicas grandes (deleciones,

duplicaciones, inversiones, translocaciones). Sin embargo, puede no detectar variantes de número de copias más pequeñas, como deleciones o duplicaciones de un solo gen [13]. Su rentabilidad diagnóstica es muy variable [23], en torno al 9% [17,18].

- **Secuenciación Sanger:** Se considera obsoleta para la mayoría de los casos, incluso cuando se sospecha una variante específica de un determinado gen (SCN1A en síndrome de Dravet o MECP2 en síndrome de Rett) [13,17,18]. Se prefiere la secuenciación por paneles debido a: vulnerabilidad a falsos negativos en PCR; incapacidad para detectar CNV intragénicas; y la presencia de heterogeneidad genética en diagnósticos diferenciales que precisan una evaluación más amplia [13].

A pesar de ello, sigue siendo útil para confirmar variantes SNV previamente identificadas o en análisis de segregación familiar [13].

- **Cariotipo:** Superado por array de hibridación genómica comparativa (CMA) para la detección de CNV, pero continúa siendo útil en la identificación de reordenamientos estructurales grandes (translocaciones, inversiones, cromosomas en anillo) o aneuploidías. Recomendado si se sospecha clínicamente un trastorno por cromosoma en anillo, ya que éstos pueden pasar desapercibidos en CMA [13,18].

- **Otros estudios:**

- * **Detección de trastornos por expansión de repeticiones:**

- Síndrome de X frágil. Detección de la repetición del triplete CGG en el gen FMR1 [13].
 - Epilepsia mioclónica adulta familiar (FAME). Causada por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes de distintos genes, lo que dificulta su detección mediante secuenciación convencional [13].

- **Análisis de metilación:** En sospecha de síndrome de Angelman, se recomienda realizar el análisis de improntas epigenéticas en 15q11.2-q13 mediante MS-MLPA (ampliación de sondas dependiente de ligación específica de metilación), ya que permite detectar alteraciones en la metilación que pueden estar asociadas con deleciones, disomía uniparental o defectos en el centro de impronta [13].

Si el estudio genético, incluido el exoma o el genoma, es negativo, se recomienda considerar un **reanálisis con el tiempo** [17]. Aunque no hay un intervalo óptimo definido, se ha reportado que repetir el análisis entre 1 y 3 años puede aumentar la tasa de diagnóstico entre 10%-25% según estudios [3,13,21].

Tabla 10.1.- Indicaciones, ventajas e inconvenientes de las distintas pruebas de estudio genético [1,20]

Técnica	Indicación	Ventajas	Inconvenientes
Cariotipo	Pacientes con múltiples anomalías congénitas distintivas indicativas de anomalías cromosómicas (trisomías, cromosomas en anillo)	Detección de aneuploidías, grandes deleciones o duplicaciones y variantes estructurales	No puede identificar cambios de un solo nucleótido (secuencia) o pequeñas deleciones y duplicaciones.
Array de hibridación genómica comparada (CGH)	-Epilepsia asociada a retraso o autismo* -Diagnóstico prenatal	-Identifica alteraciones desequilibradas -Más rápido -Detecta zonas de homocigosidad	No detecta reordenamientos balanceados, translocaciones cromosómicas, mutaciones puntuales ni mosaico en un porcentaje inferior al 30%
Microarray de cromosoma (CMA)	Pacientes que asocian epilepsia, discapacidad intelectual y anomalías congénitas no neurológicas*	-Mayor precisión en detectar CNV y mosaicismo -Bajo coste	- No detecta reordenamientos balanceados, translocaciones cromosómicas
Secuenciación de un gen (Sanger)	-Síndromes asociados fundamentalmente a un gen específico* -Detectar variantes genéticas concretas identificadas en una familia -Confirmar variantes genéticas obtenidas mediante técnicas de secuenciación Masiva -Diagnóstico prenatal	-Menor coste -Más rápido -Interpretación sencilla	-No permite secuenciar grandes regiones del genoma -No permite detectar grandes deleciones o duplicaciones de exones -Menor rentabilidad diagnóstica
Panel de genes	-Síndromes altamente relacionados con determinados genes* -No disponibilidad de estudio de exoma	-Resultados fácilmente interpretables (solo detectan genes conocidos) -Pueden estudiar zonas de baja cobertura por exoma -Algunos permiten detectar expansión de nucleótidos - Pueden presentar mayor facilidad para detectar CNV -Mayor profundidad de análisis (detectar mosaicismo) -Más económico que exoma o genoma	-Paneles quedan obsoletos rápidamente ante descubrimiento de genes -Muy variables en cuanto a los genes que incluyen -Precisa repetir extracción para reanalizar

Técnica	Indicación	Ventajas	Inconvenientes
Exoma completo	-Primera elección en epilepsias de etiología desconocida o síndrome epiléptico no asociado a genes conocidos -Resultado negativo en estudios previos	-Aporta gran cantidad de información al cubrir todo el ADN transcrito -Menor coste que el genoma completo, cubriendo las zonas más relevantes del genoma -Posibilidad de reanalizar resultados	-Posibilidad de cobertura baja en alguna zona de interés -Dificultad para detectar variaciones en el número de copias, expansión de nucleótidos y mosaicismos -Dificultad de interpretar resultados no descritos previamente - Menor profundidad de análisis que paneles
Genoma completo	-Tras fracaso de estudio de exoma ante síndrome epiléptico no asociado a genes conocidos	- Permite estudio de toda la secuencia de ADN - Permite detectar variaciones en el número de copias - Posibilidad de reanalizar resultados	-Dificultad para detectar variantes del número de copias, expansión de nucleótidos y mosaicismos -Dificultad de interpretar - Mayor tiempo y coste - Menor profundidad de análisis que exoma

* Cada vez más tiende a sustituirse por estudio inicial de secuenciación del exoma si está disponible.

Recomendaciones	Grado
Se recomienda la secuenciación del exoma como primera opción. En caso de no estar disponible, se sugiere el uso de paneles de genes específicos para epilepsia	III
El panel de genes debe incluir al menos 25 genes y permitir la detección de variaciones en el número de copias	R-SAdE
En caso de pruebas genéticas negativas o que detectan variantes de significado incierto debemos considerar reanálisis cada 1 ó 2 años para revisar si ésta ha sido reclasificada como patogénica o benigna y/o si se ha informado del mismo fenotipo del paciente con esa variante	R-SAdE

Pregunta 10.5.- ¿Cuáles son los posibles resultados de un estudio genético y cómo deben interpretarse?

Cuando solicitamos un estudio genético esperamos encontrar alguna mutación o variante que explique el cuadro. Se recomienda el uso del término más neutral “**variante**” en lugar de mutación o polimorfismo, que evitan confusión, dado que no todas las variantes están necesariamente asociadas a enfermedad [18].

Las variantes genéticas se clasifican en cinco categorías: 1) **benigna**, 2) **probablemente benigna**, 3) **variante de significado incierto (VUS, de sus siglas en inglés)**, 4) **probablemente patogénica** y 5) **patogénica** [13,18,21]. La clasificación de las variantes es compleja y multifactorial [21]. En algunos casos, se identifican variantes previamente descritas en relación con epilepsia, pero en otras se encuentran variantes no reportadas o sin relación conocida con la enfermedad. En estos casos, el desafío radica en determinar si la variante tiene un papel patogénico o no [22].

Uno de los factores para determinar el papel patogénico de una variante es el tipo. En general, las variantes **nonsense**, que pueden generar una proteína truncada, así como las variantes **missense** y aquellas que alteran el marco de lectura o el sitio de corte, tienen una mayor probabilidad de ser patogénicas [20,22]. La tabla 10.2 resume los principales tipos de variantes y su posible patogenicidad.

El análisis de segregación familiar también es clave, ya que una variante de novo es más probable que sea patogénica en comparación con una heredada de un progenitor asintomático. Además, otros factores a considerar incluyen estudios funcionales de la proteína (*in vivo* o *in vitro*), la conservación evolutiva de la proteína afectada y el uso de modelos de predicción bioinformáticos o *in silico* [18,22].

La frecuencia poblacional de la variante también es un criterio relevante: una variante detectada en menos del 1% de la población tiene más probabilidades de ser patogénica que otra con mayor frecuencia [22]. No obstante, la interpretación es compleja, ya que las variantes pueden tener efectos diferentes según el tipo celular en el que se expresen o pueden estar moduladas por otras variantes genéticas adicionales [18].

Tras la evaluación de estos factores, se pueden presentar tres escenarios posibles:

- **Estudio positivo.** La variante detectada se considera **patogénica** y explica el cuadro clínico [13,22], confirmando el diagnóstico genético. Sin embargo, en enfermedades **autosómicas recesivas** es un error común asumir que una única copia de la variante patógena es concluyente, siendo imprescindible confirmar que ambas copias del gen estén alteradas. De lo contrario, el paciente es sólo portador y la prueba se considera negativa [1].

- **Estudio no concluyente.** La variante se clasifica como de **significado incierto (VUS)**. En estos casos, el análisis de los progenitores (en trío) puede ayudar a reclasificarla como benigna o patogénica [13,22]. Las variantes de significado incierto pueden reclasificarse con el tiempo a medida que se acumula nueva evidencia, por lo que recomienda su reevaluación periódica [18].

- **Estudio negativo.** No implica que se descarte una causa genética, sino que indica que no se ha podido identificar con la metodología empleada o con los conocimientos disponibles en el momento del análisis. La variante responsable podría haber pasado desapercibida debido a limitaciones técnicas o a la falta de evidencia científica suficiente para clasificarla como patogénica. En estos casos, se recomienda una reevaluación periódica o la realización de pruebas genéticas adicionales utilizando métodos complementarios [13].

Un aspecto adicional con implicaciones éticas es la detección de variantes patogénicas en genes relacionados con enfermedades diferentes a la epilepsia, lo que puede ocurrir hasta en el 3% de los estudios de exoma [17]. Por norma general, solo se informan aquellas variantes asociadas a algún tipo de tratamiento o medida preventiva. Para ello, el paciente debe haber firmado previamente un consentimiento informado en el que acepta o rechaza ser informado de estos hallazgos [18].

Tabla 10.2. Tipos de variante e implicación en patogenicidad [22]

Tipo de Variante	Subtipo	Descripción
Sustitución de nucleótido	Sinónimas o silenciosas	Generan un nuevo codón que no provoca cambio en el aminoácido Habitualmente benignas
	En sentido erróneo o <i>Missense</i>	Generan un codón diferente que produce un cambio en el aminoácido. Efecto muy variable si se trata de un aminoácido muy diferente al original o se produce en una zona crítica de la cadena, lo que produciría una alteración drástica en la estructura o función de la proteína
	Sin sentido o <i>Nonsense</i>	Generan un codón de parada que produce una interrupción prematura de la proteína Mayor probabilidad de ser patogénicas
Sitio de corte y empalme (splicing)		Afectan el proceso de empalme del ARN, pudiendo dar lugar a una proteína más corta o más larga Habitualmente patogénicas
Inserción o delección de nucleótidos	Frameshift	Alteran el marco de lectura, derivando en una proteína muy diferente y usualmente disfuncional Habitualmente patogénicas
	In frame	Inserciones o delecciones que no modifican el marco de lectura, conservando en parte la estructura proteica El efecto es variable, siendo generalmente menos grave
Variantes dinámicas		Consisten en repeticiones en tándem que tienden a expandirse de una generación a otra La patogenicidad depende del tamaño de la expansión

Pregunta 10.6.- ¿Qué genes conocemos relacionados con epilepsia y cuál es su relación causal?

En las últimas décadas, la identificación de genes implicados en los trastornos epilépticos ha crecido exponencialmente [21]. En 2024, la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) registraba 1506 **genes** asociados con la epilepsia, de los cuales 168 tienen una relación directa, 364 están vinculados a trastornos del neurodesarrollo y 974 se asocian con anomalías sistémicas. De éstos, el **68,5%** corresponden a genes relacionados con encefalopatía epiléptica. Al cruzar estos datos con la Base de Datos de Mutaciones en Genes Humanos (HGMD, por sus siglas en inglés) y PubMed, se identifican **1440 genes**[23]. En la **tabla 10.3 y 10.4** recogen los principales síndromes epilépticos de base genética y sus genes asociados.

Sin embargo, el número total de genes asociados a epilepsia no es un dato relevante por sí mismo, ya que está en constante aumento, lo que hace imposible y poco práctica su memorización. En cambio, es importante conocer ciertas características de la genética de las epilepsias y algunos términos clave que facilitan su comprensión.

Una característica fundamental de la genética de la epilepsia es su gran **heterogeneidad**: un mismo síndrome puede deberse a mutaciones en distintos genes, y una mutación en un gen específico puede dar lugar a fenotipos muy diversos [15,18].

La **penetrancia** se refiere a la probabilidad de que un individuo con un genotipo específico exprese el fenotipo asociado. Si todos los portadores del genotipo presentan el rasgo, se considera penetrancia completa; si solo algunos lo manifiestan, es penetrancia incompleta [18].

La **expresividad** describe la variabilidad en la manifestación de un fenotipo entre individuos con el mismo genotipo. Aunque todos los portadores pueden mostrar el rasgo, su intensidad o severidad puede variar [18].

El **mosaicismo genético** representa otro desafío técnico en el diagnóstico. Ocurre cuando un individuo presenta dos o más poblaciones de células con diferente material genético derivadas de un mismo cigoto. Como consecuencia, algunas células del organismo presentan una mutación genética que no está presente en todas las demás, lo que dificulta su detección en análisis convencionales del ADN extraído de linfocitos sanguíneos. En estos casos, se requieren técnicas de análisis con mayor cobertura o profundidad [13]. Existe una fuerte asociación entre el nivel de mosaicismo en los tejidos de un paciente y la gravedad de su fenotipo. Variantes somáticas confinadas al cerebro pueden contribuir a la genética de las epilepsias focales, especialmente en genes asociados con la vía mTOR. Se ha propuesto un modelo genético de “doble impacto” (double-hit), en el que tanto mutaciones germinales como somáticas en genes supresores de la vía mTOR contribuyen al desarrollo de la epilepsia [15].

La **profundidad o cobertura** de secuenciación. Indica cuántas veces se ha leído un nucleótido específico durante el proceso de secuenciación. Una mayor profundidad aumenta la precisión en la identificación de variantes genéticas y reduce el riesgo de errores. Esto es especialmente relevante para identificar mosaicismo, ya que mutaciones presentes en un bajo porcentaje de células pueden pasar desapercibidas con coberturas bajas. La secuenciación del genoma completo suele realizarse con coberturas de 30-50X, la del exoma con 100-150X y en paneles génicos puede superar 300-500X [18].

Tabla 10.3. Genes de epilepsia (n = 168) [23]

Fenotipo (en orden de edad de inicio)	Herencia	Genes asociados
NEONATAL		
Epilepsia piridoxina- dependiente	AR	ALDH7A1, PNPO, PLPBP
Crisis neonatales familiares benignas (BFNS)	AD	KCNQ2, KCNQ3
Mioclono intratable neonatal	AD	KIF5A
Síndrome de rigidez y mioclonía neonatal letal	AR	BRAT1
INFANCIA		
Epilepsia mioclónica infantil familiar (FTLE)	AR	TBC1D24
Epilepsia infantil familiar benigna (BFIS)	AD	PRRT2, SCN2A, SCN8A
Encefalopatía epiléptica	AD	CACNA1A, CHD2, DNMT1, EEF1A2, FGF12, GABRA1, GABRB1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, SCN1A, SCN2A, SCN8A, SIK1, STXBP1, STAT1, AP2M1, ATP1A2, ATP1A3, ATP6V0A1, ATP6V1A, CACNA2D2, CDK19, CHD4, CYFIP2, FBXO32, FOXG1, GABRA5, GABRB2, GABRD, GNAI1, GNAO1, GRIN1, HCN2, HNRNP, KAT6A, KCNB1, KCNH1, KCNT2, MACF1, NEUROD2, NPRL2, NPRL3, PACS2, PHF21A, RHOTB2, RNF13, SCN3A, SETD1A, SETD1B, YWHAG
	AR	AARS1, ARV1, DOCK7, FRRS1L, GUF1, ITBA, NECAP1, PLCB1, SCN1B, SLC12A5, SLC13A5, SLC25A12, SLC25A22, ST3GAL3, ST3GAL5, SZT2, TBC1D24, UBA5, WWOX, ACTL6B, ADAM23, AP3B2, CACNA2D1, CAD, CNY3, CPLX1, DENND5A, DMXL2, GAD1, GLU, GOT2, GRIN1, HID1, MDH1, MDH2, NAPB, NRROS, PARG, PIGP, PIGS, SLC38A3, SYNG1, TRAK1, USP2, UGDH, UGP2
	AD, AR, XLD, XLR, XL	STXBP1, CDKL5, ALG13, ARHGEF9, PCDH19, SCN1A, SLC35A2, SM-C1A, ARX, FGFR3, GABRA3

Síndrome de Dravet (DS)	AD	SCN1A
Crisis febriles familiares (FF)	AD	ADGRV1, GABRG2, SCN1A, CPA6, HCN2
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (GEFS+)	AD	GABRD, GABRG2, SCN1A, HCN1, SCN2B, STX1B, HCN2
Epilepsia mioclónica-astática (MAE)	AD	SLC6A1
Epilepsia focal y trastorno del habla	AD	GRIN2A

JUVENIL Y ADULTO

Epilepsia de ausencia infantil (CAE)	AD	GABRG2
	NC	CACNA1H, GABRA1, GABRB3
Epilepsia de ausencia juvenil (JAE)	AD	CLCN2, EFHC1
Epilepsia mioclónica juvenil (JME)	AD	CACNB4, CLCN2, EFHC1, GABRD, ICK
	NC	GABRA1
Epilepsia generalizada idiopática (IGE)	AD	CACNB4, CLCN2, GABRD, KCNMA1, SLC12A5, SLC2A1, RORB, HCN2, HCN4
	NC	CACNA1A, CASR
Epilepsia mioclónica familiar del adulto (FAME)	AD	TNR6A4, RAPGEF2, YAF2T2, SAMD12, STARD7, MARCH6,
	AR	CNTN2
Epilepsia del lóbulo temporal familiar (FTLE)	AD	RELN, CPA6, GAL, LGI1

NO ESPECÍFICO

Epilepsia mioclónica progresiva (PME)	AD	KCN1C1, SEMA6B
	AR	SLC7A605, CERC1, CSTB, EPM2A, GOSR2, KCTD7, LMNB2, NHLRC1, PRDM8, PRICKLE1, SCARB2,
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal (NFLE)	AD	CHRNA2, CHRNA4, KCNT1
	NC	CHRNA2
Epilepsia focal familiar con focos variables (FFFEV)	AD	DEPDC5, NPRL2, NPRL3, SCN3A

Negrita: con múltiples fenotipos epilépticos. AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva. NC: no conocida.

Tabla 10.4. Genes asociados a la epilepsia del neurodesarrollo (n = 364)

Fenotipo	Herencia	Genes actualizados
MALFORMACIONES FOCALES O MULTIFOCALES CEREBRALES		
SUSTANCIA GRIS		
Holoprosencefalia	AD	PTCH1, CNOT1, OCLN
	AR	PLCH1
Síndrome Pseudo-TORCH	AR	OCLN
Polimicrogiria	AR	ADGRG1 , FIG4, COL3A1, PIK4A
	NC	ADGRG1
Síndrome de CK	XLR	NSDHL
Síndrome de megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia	AD	PIK3R2, AKT3, CCND2
Epilepsia Rolándica, discapacidad intelectual y dispraxia del habla	NC	SRPX2
Heterotopia periventricular	AD	ERMARD, ARF1, MAP1B, NEDD4L
	AR	ARGEF2
	XLD	FLNA
Heterotopia en banda	AR	EML1
Heterotopia laminar subcortical	AD	PAFAH1B1
	XL	DCX
Displasia cortical focal, tipo II	NC	MTOR
Displasia cortical compleja con otras malformaciones cerebrales	AD	KIF2A, KIF5C, TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBG1
	AR	AP2C, CAMSAP1, CTNNA2
Síndrome de Pitt-Hopkins	AR	CNTNAP2
Malformaciones del córtex occipital	AR	LAMC3
Hipoplasia pontocerebelosa	AR	AMPD2, CLP1, EXOSC3, PCLO, SEPSECS, TSEN2, TSEN15, TSEN54, VPS53, ATAD3A , CDC40, EXOSC9, MINPP1, PRIM1, RARS2, SLC25A46, TBC1D23, TBC1D, VPS51
Hipoplasia/atrofia cerebelosa	AR	CACNA2D2, EXOSC5, OXR1, VLDLR
Displasia de la unión diencefalo-mesencefálica	AR	PCDH12

Atrofia dentatorrubro-palidolusiana	AD	ATN1
Calcificación idiopática de los ganglios basales	AD	SLC20A2, XPR1
	AR	JAM2, MYORG

SUSTANCIA BLANCA

Agenesia del cuerpo calloso	AD	CDH2
	AR	SLC12A6
	XLR	L1CAM
Encefalopatía con atrofia cerebral y agenesia del cuerpo calloso	AR	TBCD
Leucodistrofia/ Leucoencefalopatía	AD	ATP11A, CLDN11, CSF1R, EIF2AK2, FBXW11, TMEM106B, TMEM138, TUBB4A
	AR	PLEKHG2, AIMP1, AIMP2, ARSA, CNP, DARS2, DUSP1, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EPRS, HEPACAM, HSPD1, HYCC1, MLC1, KARS1, POLR3A, POLR3B, POLR3K, PYCR2, RARS1, RNA-SET2, SNORD118, UFM1, VPS11
	XLR	PLP1

MALFORMACIONES CEREBRALES GENERALES Y OTRAS

Lisencefalia	AD	TUBA1A, PFAH1B1, CEP85L, MACF1,
	AR	CDK5, KATNB1, LAMB1, NDE1, TMTC3
	XL	DCX
Síndrome mega-corpus-callosa con hipoplasia cerebelosa y malformaciones corticales	AD	MAST1
Microcefalia con anomalías variables	AD	KIF11
	AR	DIAPH1, IER3IP1, MED17, PNKP, PPP1R15B, QARS1, RTN, STAMBP, TRMT10A, DTYMK, SLC1A4, TUBGCP6, TUBGCP2, WDRA, YIF5
Microcefalia primaria	AD	LMNB1
	AR	ANKLE2, ASPM, CENPE, NCAPD3, CDK5RAP2, WDR62, SAS6, ZNF335
Macrocefalia, facies dismórfica y retraso psicomotor	AR	HERC1
Polihidramnios, megalocéfalo y epilepsia sintomática	AR	STRADA
Hipotonía con retraso psicomotor y facies característica	AR	NALCN, TBCK, UNC80

Hidrocefalia	AD	SMARCC1, TRIM71
	AR	CCDC88C, MPDZ
Enfermedad de vasos pequeños cerebrales	AD	COL4A1
Esquizaencefalia	UN	EMX2, SIX3
Trastorno del neurodesarrollo	AD	ADGRL1, AGO1, ARFGEF, BAP1, BPTF, BRPF1, CACNA1C, CACNA1I, CDC42BPB, CHAMP1, CHD1, CHD2, CHD3, CHD5, CSNK2B, DHDDS, DHX30, DLL1, DPYSL5, FBXW7, FOXC1, FOXP1, FOXP2, FRMD5, GNAI1, GRIA2, GRIA4, GRIA3, H3-3A, H3-3B, H3C4, HECW2, HNRNP1, IRF2BP1, KAT8, KCNK2, KDM6B, KMT2C, KMT2B, LM-BRD2, MATR3, MEF2C, NACC1, NBA2, NCDN, NOVA2, NR4A2, PAK1, PHF12, POGZ, POLR2A, POLR3A, PPP2CA, PRKAR1B, RAB11B, RALA, RFX7, RNF2, SOX5, TANC2, TCF20, TRIO, TRPM3, UB3A, VAMP2, WAC1, WDR26, ZC1, ZMIZ1, ZSWIM6, ADARB1, ATXN9, BCAS3, CACNA1B, CHKA, COPS7B, CRADD, DCAF1, DHPS, DOHH, DYNC1I2, EMC10, EXAM, EXOC2, EXOC7, EXOC8, EXT2, GTP2, GRM7, GTPBP3, HECTD4, HPDL, INTS8, INTS11, LNX4, MADD, MED11, MED27, MTHF9, NABI, NFASC, NRCAM, NSRP1, NTNG2, OGDH, P4HTM, PCDHGC4, PDZD8, PGAP1, PIDD1, PIGG, PIGK, PIGU, PJA4, PLXNA1, PPFIBP1, PRUNE1, PTTN23, PU3, RALGAPA1, RBL2, SHQ1, SMAP1, SPATA5L1, SPINT3, SV2C, TATBP, TBC1D8, TBC1D24, TCF20, TDRD3, TFAP2A, THOC2, TMEM94, TPRG1, TPRKB, TRAPPC9, TSC22D4, TTC26, TUT1, UNC13C, UQCRFS1, USP7, WDR37, YEATS2, YLPM1, ZFH3, ZMIZ1, ZSWIM6
	AR	MFSD2A, SNIP1, ADARB1, ATP9A, BCAS3, CACNA1B, CHKA, CPSF3, CRADD, DEAF1, DHPS, DOHH, DYNC1I2, EMC10, ESAM, EXOC2, EXOC7, EXOC8, EXT2, GPT2, GRM7, GTPBP2, HECTD4, HPDL, INTS8, INTS11, LNPB, MADD, MED11, MED27, MTHFS, NAE1, NFASC, NRCAM, NSRP1, NTNG2, OGDHL, P4HTM, PCDHGC4, PDZD8, PGAP1, PIDD1, PIGG, PIGK, PIGU, PLAA, PLXNA1, PPFIBP1, PRUNE1, PTPN23, PUS3, RALGAPA1, RBL2, SHQ1, SMPD4, SPATA5L1, SPTBN4, SVBP, TAF8, TBC1D2B, THUMPD1, TIAM1, TMEM222, TMX2, TRAPPC10, TRAPPC4, TRAPPC6B, TTC5, UBE3C, UBE4A, UFC1, VARS1, WARS1, WDR45B, YIF1B, ZNF142, ZNF526, ZNF668, ZNHIT3
	AD, AR	AP1G1, ATAD3A, CLCN3, NARS1
	XLR	OPHN1, H6GT3, BCORL1, ZC4H2
	XLD	CASK, HNRNP2
	XL	SYNI, SLITRK2
Trastorno del neurodesarrollo con anomalías multisistémicas	AD	ATN1, TSC1, TSC2, ASXL2, ADNP, AGO2, CDK8, CREEBP, CSNK2A1, CUL3, DPHS, GATA2B, GNB2, KAT5, MED12L, PSMD12, PURA, RAC3, SIAH1, SPEN, SUPT16H, TRRAP, USP7, WAC, ZMYM2,
	AR	SPATA5, WDR73, CAPN15, DHX37, FRA10AC1, GEMIN4, INTS1, KIAA1109, PGM2L1, PIGN, PIGQ, PIGT, SARS1, SEC31A, THOC6, TMEM147, TMEM94, UBR7, VPS50, WARS2
	XLD	TCEAL1
	XLR	PIGA
	XL	NAA10, HUWE1

Negrita: con múltiples fenotipos epilépticos. AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva. NC: no conocida. XL: ligado al X. XLD: dominante ligado al X. XLR: recesivo ligado al X

Pregunta 10.7.- Implicaciones clínicas del diagnóstico genético

Nuestra práctica clínica habitual se fundamenta en dos aspectos claves: proporcionar un **diagnóstico certero** que nos permita un **tratamiento integral** dirigido.

La **medicina de precisión** se ha definido como “la capacidad de clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad (a la enfermedad), biología y/o pronóstico, o en su respuesta a un tratamiento específico. De este modo, las intervenciones pueden concentrarse en aquellos que se beneficiarán, reduciendo gastos y efectos secundarios a los que no lo harán”[24].

Definir las terapias en términos de **mecanismos biológicos específicos** y considerar factores individuales como las **influencias ambientales** son cruciales para la medicina de precisión en la epilepsia genética. El objetivo es avanzar en los tratamientos actuales corrigiendo, si es posible, esos mecanismos genéticos con el fin de mejorar el control de las **crisis, la función cognitiva, el manejo de las comorbilidades y la supervivencia del paciente** [25].

No obstante, la implementación de la medicina de precisión para la epilepsia genética enfrenta desafíos significativos debido a la complejidad de los mecanismos biológicos subyacentes y a las dificultades para superarlos [26]. Sin embargo, incluso en ausencia de implicaciones inmediatas o directas para el tratamiento, un diagnóstico genético puede proporcionar información relevante sobre el **pronóstico**, el riesgo de **comorbilidades asociadas** y también puede facilitar el **apoyo** de otros individuos o familias afectadas. Finalmente, la confirmación genética puede ser de suma importancia para el asesoramiento y para ayudar en las **decisiones reproductivas**, incluyendo el diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos [1].

Evidencia	Nivel
Poblaciones específicas de pacientes podrían beneficiarse de terapias dirigidas tras diagnóstico genético	III
La medicina de precisión es coste-efectiva al seleccionar pacientes potenciales reduciendo los gastos y los efectos secundarios para los demás	III

Pregunta 10.8.- ¿Cómo plantear un consejo genético?

El paciente debe ser informado **antes y después** de la prueba de forma cuidadosa entendiendo la preocupación y las expectativas del paciente y su familia. **El asesoramiento previo es esencial**. Antes de realizar un estudio genético se deben explicar **indicaciones**, establecer expectativas realistas con respecto a los posibles resultados de la prueba genética, incluyendo la probabilidad de identificar una causa genética y posibles repercusiones en la familia y en el paciente [10]. Debemos comunicar las **limitaciones** de las pruebas genéticas, la posibilidad de resultados no concluyentes y las complejidades de la interpretación de las variantes genéticas [17]. En este escenario los pacientes y/o sus familias deben considerar la realización o no del estudio y deben firmar un consentimiento informado.

Es importante aclarar que el término genético no siempre significa hereditario, muchos pacientes presentan mutaciones de novo, esto es un cambio genético que se ha producido en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) de uno de sus progenitores, o una variante que surge directamente en el cigoto durante la embriogénesis temprana. Además, la **expresión fenotípica** de esta variante genética puede ser distinta en diferentes individuos, entendiendo los conceptos de penetrancia y expresividad ya mencionados. Las razones de esta variación son complejas y pueden incluir antecedentes genéticos (otros genes atenuantes o exacerbantes en un genoma), factores epigenéticos y factores ambientales [18].

Desde un punto de vista operativo, el proceso se inicia con la solicitud de la prueba genética y culmina con la interpretación de los resultados [10]. Una vez realizado el estudio genético debemos **interpretar los resultados genéticos**, para ello disponemos de recursos a los que pueden acceder los laboratorios y la comunidad científica en general para interpretar las variantes encontradas según las directrices de Clinical Genome Resource 2020, (Clin Gen), Gene2Phenotype, SysID, GenCC... [13].

El **asesoramiento posterior** debe abordar las opciones de **tratamiento personalizadas**, si es posible, debe aportar **información pronóstica**, datos sobre las **manifestaciones de la enfermedad** y conocimientos sobre su **historia natural**. Un ejemplo es el estudio que se está realizando en pacientes afectos de **síndrome de Rett**, con un papel crucial para mejorar los conocimientos sobre la progresión de la enfermedad y las estrategias de gestión [25]. Se debe informar sobre riesgos genéticos asociados y la necesidad de asesoramiento prenatal [13,17]. Adicionalmente podemos proporcionar datos sobre los grupos de pacientes y redes de colaboración como **Rare Epilepsy Network, (Rare-X)** [25].

No podemos obviar otras consideraciones de gran interés clínico: Las decisiones terapéuticas para ciertos genes dependen de las **consecuencias funcionales** de las variantes genéticas, especialmente pertinentes en genes en que la pérdida o ganancia de función se han identificado como mecanismos de enfermedad (por ejemplo, *SCN2A*, *KCNT1*)[6]. En los casos en que falten datos funcionales sobre una variante, lejos aún de su disponibilidad universal, se puede buscar la **colaboración con grupos de investigación**.

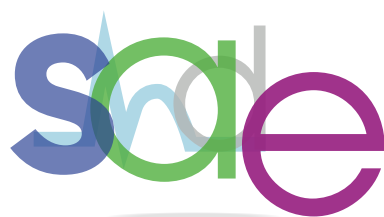
Recomendaciones	Grado
Debemos recomendar realizar pruebas genéticas a cualquier paciente que no tenga una etiología establecida independientemente de la edad y del control de las crisis, especialmente para fenotipos específicos de epilepsia, así como en casos de epilepsias familiares	R-SAdE
Es imprescindible realizar un fenotipado clínico exhaustivo que debe incluir categorización de la epilepsia, si es posible, edad de inicio, antecedentes familiares, afecciones comórbidas, hallazgos en la exploración física y de las pruebas complementarias con el fin de aumentar la rentabilidad de los estudios genéticos	R-SAdE
Las pruebas genéticas deben ser seleccionadas, solicitadas e interpretadas por un profesional de la salud cualificado, con un adecuado asesoramiento genético antes y después del estudio	R-SAdE

BIBLIOGRAFIA

1. Striano P, Minassian BA. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2020;17(2):609-15. DOI: 10.1007/s13311-020-00835-4
2. Ruggiero SM, Xian J, Helbig I. The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? *Curr Opin Neurol*. 1 de abril de 2023;36(2):86-94. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001141
3. Magalhães PHM, Moraes HT, Athie MCP, Secolin R, Lopes-Cendes I. New avenues in molecular genetics for the diagnosis and application of therapeutics to the epilepsies. *Epilepsy Behav EB*. 2021;121:106428. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.029
4. Sisodiya SM. Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia*. marzo de 2021;62(Suppl 2):S90-105. DOI: 10.1111/epi.16539
5. Verma IC, Bhatia S, Arora V. Genetic Testing in Pediatric Epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2021;88(10):1017-24. DOI: 10.1007/s12098-020-03512-8
6. Bayat A, Bayat M, Rubboli G, Møller RS. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes (Basel)* 2021 Jul 8;12(7):1051. DOI: 10.3390/genes12071051
7. Balestrini S, Chiarello D, Gogou M, Silvennoinen K, Puvirajasinghe C, Jones WD, et al. Real-life survey of pitfalls and successes of precision medicine in genetic epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Oct;92(10):1044-1052. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325932. Epub 2021 Apr 26.
8. Castellotti B, Ragona F, Freri E, Messina G, Magri S, Previtali R, et al. Next-generation sequencing in pediatric-onset epilepsies: Analysis with target panels and personalized therapeutic approach. *Epilepsia Open*. 2024 Oct;9(5):1922-1930. DOI: 10.1002/epi4.13039. Epub 2024 Aug 31.
9. Whitney R, Sharma S, Jones KC, RamachandranNair R. Genetics and SUDEP: Challenges and Future Directions. *Seizure*. 2023 Aug;110:188-193. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.002. Epub 2023 Jul 2.
10. Chowdhury SR, Whitney R, RamachandranNair R, Mahay SB, Sharma S. Genetic Testing in Pediatric Epilepsy: Tools, Tips, and Navigating the Traps. *Pediatr Neurol*. 2024 Aug;157:42-49. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.05.008.
11. Johannesen KM, Nikanorova N, Marjanovic D, Pavbro A, Larsen LHG, Rubboli G, et al. Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1234-1239. doi: 10.1111/epi.16533. Epub 2020 May 19.
12. Ritter DM, Holland K. Genetic Testing in Epilepsy. *Semin Neurol*. 2020 Dec;40(6):730-738. doi: 10.1055/s-0040-1719070.
13. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord*. 2022 Oct 1;24(5):765-786. doi: 10.1684/epd.2022.1448.
14. Lewis-Smith D, Galer PD, Balagura G, Kearney H, Ganesan S, Cosico M, et al. Modeling seizures in the Human Phenotype Ontology according to contemporary ILAE concepts makes big phenotypic data tractable. *Epilepsia*. 2021 Jun;62(6):1293-1305. doi: 10.1111/epi.16908. Epub 2021 May 5.
15. Rastin C, Schenkel LC, Sadikovic B. Complexity in Genetic Epilepsies: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 27;24(19):14606. doi: 10.3390/ijms241914606.
16. Baer S, Schalk A, Miguët M, Schaefer É, El Chehadeh S, Ginglinger E, et al. Copy Number Variation and Epilepsy: State of the Art in the Era of High-Throughput Sequencing-A Multicenter Cohort Study. *Pediatr Neurol*. 2024 Oct;159:16-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.07.007. Epub 2024 Jul 15.
17. Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, Peck K, Walton N, Sheidley BR, et al. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2023 Apr;32(2):266-280. doi: 10.1002/jgc4.1646.

18. Kessler SK. Epilepsy Genetics. Continuum (Minneap Minn). 2025 Feb 1;31(1):81-94. doi: 10.1212/cont.0000000000001520.
19. Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, Mu W, et al. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. Epilepsia. 2022 Feb;63(2):375-387. doi: 10.1111/epi.17141. Epub 2021 Dec 10.
20. Chen WL, Mefford HC. Diagnostic Considerations in the Epilepsies-Testing Strategies, Test Type Advantages, and Limitations. Neurotherapeutics. 2021 Jul;18(3):1468-1477. doi: 10.1007/s13311-021-01121-7. Epub 2021 Sep 16.
21. Lesca G, Baumgartner T, Monin P, De Dominicis A, Kunz WS, Specchio N. Genetic causes of rare and common epilepsies: What should the epileptologist know? Eur J Med Genet. 2022 Sep;65(9):104570. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104570. Epub 2022 Jul 16.
22. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. mayo de 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30
23. Zhang MW, Liang XY, Wang J, Gao LD, Liao HJ, He YH, et al. Epilepsy-associated genes: an update. Seizure. 2024 Mar;116:4-13. doi: 10.1016/j.seizure.2023.09.021. Epub 2023 Sep 23.
24. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 22536618. DOI: 10.17226/13284
25. Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, Lubbers LS, Isom LL, Demarest S, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. Epilepsia. 2022 Oct;63(10):2461-2475. doi: 10.1111/epi.17332. Epub 2022 Jul 17.
26. Guerri G, Castori M, D'Agruma L, Petracca A, Kurti D, Bertelli M. Genetic analysis of genes associated with epilepsy. Acta Biomed. 2020 Nov 9;91(13-S):e2020005. doi: 10.23750/abm.v91i13-S.10596.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

Otras Pruebas Diagnósticas en epilepsia.

Dispositivos, Aplicaciones Informáticas e Inteligencia Artificial.

AUTORES:

- Teresa Busquier Cerdán
- José Carlos Estévez María

REVISORES:

- Antonio Gil-Nagel
- Paula Martínez Agredano

Pregunta 11.1. ¿Existe indicación de estudios analíticos convencionales de forma sistemática en todos los pacientes con CE y epilepsia en el seguimiento crónico?

Si bien en la aproximación diagnóstica a una primera crisis epiléptica se recomienda hemograma, glucosa, función renal, iones incluyendo Ca y Mg, [1] en el seguimiento crónico la necesidad de realizar análisis de forma rutinaria más allá de tolerabilidad del tratamiento no está respaldada por la literatura disponible. En la guía práctica publicada por Sutton et al. en 2020 [2] basándose en las competencias curriculares establecidas por la ILAE en 2019 [3] los autores diferencian varios grupos de pacientes principalmente en los que se plantea la posibilidad de realizar análisis sanguíneos (TABLA 11.1), pero no se limitan específicamente al seguimiento ambulatorio.

Otros trabajos recomiendan de forma general un análisis sanguíneo que incluya hemograma, ionograma (sodio, potasio, calcio, magnesio), glucemia, perfil renal, hepático y tiroideo antes y después (entre el primer y sexto mes) de los cambios de tratamiento con MAC [4-6].

TABLA 11.1. Grupos de pacientes y Recomendaciones para análisis Sutton et al. 2020 (2)

Tipo de Paciente	Recomendaciones
Pacientes que debutan con CEs	Realizar análisis inicial, con especial atención a los parámetros inflamatorios, glucemia y natremia por el riesgo que suponen para la vida del paciente. Se puede incluir análisis toxicológico (si se sospecha clínicamente) o parámetros como creatinquinasa (CK), prolactina, amonio y lactato para diferenciar CE de TPNE
Pacientes en seguimiento por epilepsia o CE con buen control de los síntomas	No se recomiendan análisis rutinarios salvo en presencia de MAC inductores enzimáticos. Realizar cada 2-5 años, valorar metabolismo óseo y riesgo cardiovascular. (6)
Pacientes en seguimiento por epilepsia o CE con mal control de los síntomas	Realizar análisis valorando todos los elementos mencionados y niveles de MAC si son inductores enzimáticos
Pacientes con SE (<i>Status Epilepticus</i>)	Realizar análisis siempre incluyendo hemograma, estudio metabólico (glucemia, ionograma, perfil renal, hepático y tiroideo), parámetros inflamatorios y análisis toxicológico
Pacientes embarazadas	Realizar control de niveles de los MAC que pueden presentar un cambio significativo en su aclaramiento (LTG, LEV, OXC) y los niveles de vitamina D (clave en la concepción y en el desarrollo del feto)

Revisiones previas recomendaban evaluar metabolismo óseo (calcio, vitamina D y fosfatasa alcalina) y perfil lipídico cada 2-5 años en pacientes en tratamiento con MAC inductores enzimáticos [6]. Un meta-análisis reciente que incluye en total más de 7000 personas con epilepsia tratada encontró que la prevalencia de deficiencia de vitamina D es alta en personas con epilepsia respecto a sujetos sanos, y recomienda monitorear los niveles de vitamina D como parte del manejo rutinario de la epilepsia, [7] si bien el beneficio de la suplementación con vitamina D no está establecido.

Una RS de 2022 sobre 47 estudios, la mayoría retrospectivos, encontró casi un tercio de alteraciones tiroideas sobre todo en coincidencia con MAC antiguos, en particular VPA (25%) y CBZ (10-25%) [8]. Dos meta-análisis independientes cada uno de 35 estudios y más de 1400 personas con epilepsia entre ambos encontraron que aquellos que recibían ciertos MAC mostraban una disminución significativa en los niveles de tiroxina (T4) y/o tiroxina libre (fT4) (con CBZ, PHT, VPA, OXC) y niveles más altos de hormona estimulante de tiroides (TSH) (con LEV, TPM, VPA), en comparación con los controles [9-10]. Recomiendan monitorear la función tiroidea en pacientes con epilepsia, especialmente en aquellos con epilepsia refractaria y politerapia.

La monitorización de la función hepática en pacientes que están en tratamiento con MAC es importante debido a las posibles hepatotoxicidades de estos medicamentos [11]. Una RS analiza que VPA favorece la hepatotoxicidad a través de la formación de metabolitos reactivos, la inhibición de la β-oxidación de ácidos grasos y el estrés oxidativo excesivo por lo que es recomendable entre otras medidas el control de la función hepática, y en ciertos pacientes conocer el genotipo enzimático [11].

En 2024, un estudio asiático retrospectivo sobre 1782 pacientes [12] de un mismo hospital encontró por análisis multivariante que mayores niveles de fibrinógeno, ácido úrico, bilirrubina y el tiempo de tromboplastina activado se relacionaban con los pacientes que quedarían libres de CE, pero no analizan el motivo, recomendando la necesidad de un estudio multicéntrico.

Evidencias	Nivel
No existe evidencia para realizar análisis seriados de rutina en los pacientes con epilepsia, más allá del control de tolerabilidad del tratamiento. Se debe individualizar en cada paciente, con especial interés en pacientes con primera CE, tras cambio del tratamiento, uso de MAC inductores enzimáticos, riesgo previo para el metabolismo óseo, salud cardiovascular, estado epiléptico y embarazo	IV
La prevalencia de deficiencia de vitamina D es alta en personas con epilepsia respecto a sujetos sanos	I
El beneficio de la suplementación con vitamina D en personas con epilepsia con déficit de vitamina D no está establecido	IV
CBZ, PHT, VPA, OXC, LEV y TPM pueden alterar las hormonas tiroideas	I
VPA favorece la hepatotoxicidad a través de diversos mecanismos, entre los que se encuentran los genotipos enzimáticos	II

Pregunta 11.2.-¿Está indicado el estudio del genotipo enzimático en los pacientes con epilepsia?

Determinados genotipos enzimáticos pueden influir en la toxicidad por MAC. En una serie de 128 pacientes tomando VPA encontraron susceptibilidad significativa a temblor inducido por VPA en el caso de variante UGT1A6 A541G [13]. Una RS comentada antes analizó la hepatotoxicidad asociada a VPA y ésta era favorecida por la presencia de diversos genotipos enzimáticos (CPS1, POLG, GSTs, SOD2, UGTs and CYPs) [11].

Los MAC aromáticos se asocian a efectos adversos cutáneos. Un metaanálisis sobre 166 pacientes encontró una asociación significativa entre HLA-B*15:02 y dichos efectos adversos, especialmente Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica, pero los estudios estaban limitados a poblaciones del sudeste asiático [14].

Evidencia	Nivel
La hepatotoxicidad y el temblor por VPA es más probable en el caso de diversos genotipos enzimáticos de CPS1, POLG, GSTs, SOD2, UGTs y CYP	II

Pregunta 11.3.-¿Cuándo se deben realizar estudios neuro metabólicos en epilepsia?

Las epilepsias metabólicas hereditarias (EMH) son aproximadamente el 20% de los errores innatos del metabolismo (EIM) en los que una manifestación principal – y precoz - es epilepsia. [15-16] Su clasificación está en continua evolución abarcando más de 200 procesos [16]. La mayoría de los casos se presentan en los primeros años de vida, y predomina la aparición de crisis neonatales refractarias en la primera semana de vida. El grupo más importante probablemente sea el de la unión de los trastornos asociados a vitaminas y los de aminoácidos [17-18]. La importancia en el diagnóstico precoz radica en que un grupo selecto de estos procesos graves son modificables con un tratamiento específico precoz y ante cualquier sospecha deben descartarse. (TABLA 11.2.) [19-21].

Aunque hay series extraídas de cohortes prospectivas incluso de más de 10.000 niños con epilepsia donde la forma de crisis más frecuente fue la convulsión generalizada (73%), [17, 19] en otras series las crisis más frecuentes son las mioclónicas. En cualquier caso, existe mucho solapamiento de las distintas causas en los tipos de crisis y patrones de EEG. [16] Sin embargo, hay otros aspectos que se pueden recopilar fácilmente en consulta que de forma global potencialmente diferencian estas enfermedades de otras epilepsias y que pueden indicar un cribado un error hereditario del metabolismo. Estos datos los comparten en su mayoría con otras EIM que no se expresan con epilepsia [22]. Son recopilados en TABLA 11.3. donde indicamos además la posible relación con la clasificación de los EIM mostrada en TABLA 11.2 [16].

**TABLA 11.2. Clasificación sugerida
de las Epilepsias Metabólicas Hereditarias (EMH)**

(1º) deficiencia o acumulación de compuestos de bajo peso molecular:
aminoacidemias, acidurias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea
(2º) deficiencia, acumulación o conversión anormal de compuestos de gran peso molecular:
enfermedades lisosomales, enfermedades peroxisomales y errores de la glicosilación
(3º) trastornos del metabolismo energético, afectando a tejidos dependientes de gran consumo energético como cerebro, hígado, músculos y corazón:
enfermedades mitocondriales y déficit del transportador proteico tipo 1 de glucosa (GLUT-1)
(4º) deficiencia o dependencia de vitaminas y sus cofactores:
epilepsia-piridoxin dependiente, deficiencia de folato cerebral, deficiencia de biotinidasa
(5º) deficiencia o acumulación de neurotransmisores y sus metabolitos y cofactores asociados, desequilibrando el balance inhibición/excitación cortical:
encefalopatía de glicina, deficiencia de la AADC (decarboxilasa acida aromática l-amino) y deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa

**TABLA 11.3. Otros datos que sugieren EMH
y habitual tipo implicado (tipo: ver TABLA 11.2.)**

ANTECEDENTES	
Historia familiar de epilepsia de causa desconocida	
Historia familiar de muerte infantil por causa desconocida	
Consanguinidad	
Diagnóstico de error innato del metabolismo	
EXPLORACIÓN FÍSICA	HISTORIA CLÍNICA
Encefalopatía, síndrome emético (1º)	Causa no encontrada
Hipotonía (1º)	Refractariedad
Dismorfia facial (2º)	Refractariedad precoz
Microcefalia o Macrocefalia (2º)	Crisis neonatales
Olor inusual (1º)	Diagnóstico de EED precoz
Organomegalia (2º)	Crisis asociadas al estrés, fatiga, ayuno o ciertos alimentos (3º)
Dermatitis y anomalías del pelo	Dieta restrictiva (1º)
Trastornos del movimiento (5º)	Retraso psicomotor / Regresión psicomotora (2º)
Trastornos autonómicos (5º)	T.E.A. (5º)
Anomalías de cristalino o retina (3º)	Falta de medro
Hemorragias subdurales (3º)	Encefalopatía o vómitos episódicos (1º)
Anomalías cardíacas (2º)	Hipoglucemia
Anomalías hepáticas (2º)	Acidosis metabólica (1º)
Anomalías ortopédicas (2º)	Hiperamonemia (1º) (3º)
Anomalías pulmonares (1º)	Hiperlactacidemia (3º)

El cribado de las EMH se resume en la TABLA 11.4., en tres niveles de profundidad.

TABLA 11.4. Análisis de despistaje de EMH, indicando líquido biológico y grado de aproximación (1º, 2º o 3º)

TIEMPO	MARCADOR NEUROMETABÓLICO	EPILEPSIA METABÓLICA HEREDITARIA (EMH)
SANGRE		
1º	Hemograma	Anemia y VCM alto en formas de hiperhomocisteinemia y MMA Anemia: Aciduria orótica, acidemias orgánicas, ciertas enfermedades mitocondriales Trombocitopenia: Acidemias orgánicas, Trastornos del folato y cobalamina
1º	Bioquímica (incluye lactato y piruvato)	Hiperglucemia: Enfermedades de depósito de glucógeno Hipoglucemia cetósica: Cetosis-MSUD, Acidurias orgánicas Hipoglucemia no cetósica: Desórdenes FAO, Deficiencia de HMG-CoA liasa Hipertransaminasemia: Enfermedades mitocondriales, CDGs, Síndrome de Zellweger, ciertas LSDs Hiperlactacidemia: Enfermedades mitocondriales, Deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa, Deficiencia de biotinidasa Incremento ratio lactato/piruvato: diferencia las enfermedades mitocondriales de la cadena de transporte de electrones del metabolismo del piruvato
1º	Gasometría	Acidosis metabólica con aumento de anión gap: ciertas enfermedades mitocondriales, acidemias orgánicas, UCD (leve), FAO desórdenes (leve)
1º	Amonio	Hiperamonemia: trastornos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, FAO desórdenes
1º	Carnitina total y perfil de acilcarnitinas	Anormalidad: Desórdenes FAO y carnitina, Acidemias orgánicas, Deficiencia de biotinidasa
1º	Aminoácidos	Fenilalanina elevada: PKU Glicina elevada: Encefalopatía por glicina Glicina elevada y Treonina elevada: Deficiencias de PDE y PNPO Serina disminuida: Desórdenes de la biosíntesis de serina Glutamina disminuida: Deficiencia de síntesis de glutamina

1º	Homocisteína total	Elevada: Homocistinuria y Trastornos del metabolismo de la cobalamina
1º	Ácido úrico	Disminuido: Deficiencia del cofactor de Molibdeno (Mo)
1º	Fosfatasa alcalina	Alta/Baja en ciertos defectos de GPI-anchor
1º	CPK	Elevada: Distroglicanopatías
2º	Cobre y ceruloplasmina	Disminuidos: Enfermedad de Menkes
2º	VLCFA	Elevados: Síndrome de Zellweger y otras enfermedades peroxisomales
2º	Biotinidasa	Baja: Deficiencia de biotinidasa
2º	Análisis isoelectrónico de la transferrina	Anormal: glicoformas de CDGs
2º	Ácido pipécólico	PDE, Enfermedades peroxisomales de biogénesis
2º	Frotis	Linfocitos vacuolados: NCL

ORINA

1º	Análisis rutinario (incluyendo cuerpos cetónicos)	Cetonuria: en el período neonatal es siempre anormal Cetosis: Acidemias orgánicas, Deficiencia de malonil-CoA decarboxilasa, Trastornos de la citólisis MSUD: Trastornos asociados a hipoglucemia
1º	Ácidos orgánicos	Perfil según Aciduria específica Vanilacetato en Deficiencia de PNPO Aciduria decarboxilasa: Trastornos FAO Ácido orótico elevado: Aciduria orótica GHB elevado: SSADHD
2º	Creatina y Guanidinoacetato	Creatina disminuida: GAMT y Deficiencias de AGAT Creatina alta: Deficiencia del transportador de creatina Guanidinoacetato elevado: Deficiencia de GAMT Guanidinoacetato disminuido: Deficiencia de AGAT
2º	Semialdehído alfa-aminoadípico	Alto PDE, MoCoD, Deficiencia de oxidasa sulfito
2º	Xantina e hipoxantina	Xantina elevada e hipoxantina disminuida: MoCoD Succiniladenosina: Deficiencia de adenilsuccinato liasa
2º	Sulfito y sulfocisteína	Altos: Deficiencia de sulfito oxidasa y MoCoD
2º	Aminoácidos	Anormal: Intolerancia a la proteína lisinúrica y enfermedades mitocondriales que asocian tubulopatía renal

LCR

3º	Glucosa	Disminuida (ratio LCR/plasma, <0.4): Deficiencia de GLUT-1
3º	Lactato	Elevado: Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial y Deficiencia del piruvato deshidrogenasa compleja
3º	Aminoácidos	Glicina elevada (ratio LCR/plasma >0.06): Encefalopatía por glicina Glicina elevada y Treonina elevada: PDE y PNPO Serina disminuida: Síndromes de deficiencia de serina y algunos casos de Deficiencia de asparragina sintetasa
3º	HVA, 5-HIAA, 3-OMD	Anormal: Trastornos primarios y secundarios del metabolismo de las aminas biogénicas
3º	BH4	Anormal: Trastornos del metabolismo de la biopterina
3º	5-Metiltetrahydrofolato	Deficiencia del transportador cerebral de folato (FOLR1), Deficiencia de dihidropiridina reductasa, Deficiencia de metilentetrahydrofolato sintasa, Síndrome de Kearns-Sayre, Trastorno de la biosíntesis de serina
3º	GABA, GHB	Elevado: Deficiencia de GABA transaminasa, SSADHD
3º	Piridoxal-5-fosfato	Disminuido: PNPO, PDE, hipofosfatasa, hipoproteinemia tipo II

Abreviaturas: 3-OMD: 3-O-metil-dopa; 5-HIAA: 5-hidroxiindolacético; 5-MTHF: 5-metiltetrahydrofolato; AGAT: arginina-glicina amidinotransferasa; BH4: tetrahydrobiopterina; CDG: trastornos congénitos de la glicosilación; FAO: Oxidación de los ácidos grasos; GAMT: guanidinoacetato N-metiltransferasa; GHB: Gammahidroxibutirato; HVA: Ácido homovanílico; LCR: Líquido cefalorraquídeo; LSD: Enfermedades de depósito lisosomal; MMA: Acidemia metilmalónica; MoCoD: Deficiencia del cofactor de Molibdeno (Mo); MSUD: Enfermedad por jarabe de arce; NCL: Ceroidoneurolipofuscinosis; PDE: Epilepsia piridoxin-dependente; PKU: Fenilcetonuria; PNPO: Piridoxamina—5-fosfato oxidasa; SSADHD: Deficiencia de succinilsemialdehidodeshidrogenasa; UCD: Trastornos del ciclo de urea; VLCFA: Ácidos grasos de cadena muy larga.

Ante la sospecha, aunque los estudios genéticos tienen mejor probabilidad diagnóstica en la epilepsia de origen desconocido [23], el estudio neuro metabólico sigue siendo todavía más rápido para tomar decisiones terapéuticas, y además cubre alteraciones que podrían ser sólo potenciales VSI en un posterior estudio genético [16]. En una serie de 56 pacientes, hasta 44.6% de los niños con epilepsia intratable presentaron resultados anormales en las pruebas de orina [24]. Además, una vez realizado el diagnóstico el perfil neuro metabólico puede servir de pronóstico o respuesta al tratamiento [16].

Evidencias	Nivel
La probabilidad de que una epilepsia refractaria precoz sin causa inicial identificable sea una epilepsia metabólica hereditaria es considerable si asocia otras manifestaciones como organomegalias, dismorfia, trastornos del movimiento, enfermedad de otros órganos, o datos de encefalopatía metabólica episódica o crónica	III
Las crisis mioclónicas neonatales precoces aumentan la probabilidad de que su causa sea metabólica hereditaria	IV

Pregunta 11.4. ¿Existen otras pruebas diagnósticas de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia?

La extensión o complejidad de las pruebas diagnósticas deben individualizarse para cada paciente, [25] según la sospecha de etiología sistémica de la epilepsia. Sólo como recomendación comentan un ECG de 12 canales en todos los pacientes con sospecha de epilepsia, independientemente de cuándo se realiza el diagnóstico diferencial con síncope. En ocasiones están indicadas pruebas invasivas como biopsia de piel, de músculo, de grasa rectal o de lesiones accesibles en S.N.C. [25].

Un estudio toxicológico puede estar indicado ante signos físicos o EKG que orienten a ciertos grupos causantes: (TABLA 11.5.) [1]

TABLA 11.5. Otras manifestaciones de los tóxicos que pueden provocar CE.

Grupo	Estimulantes	Antagonistas del GABA	Antagonistas de Histamina	Antagonistas de adenosina	Colinérgicos
Delirio, Ilusiones, Alucinaciones	Típico	Típico	Típico		
Ansiedad, Diaforesis, Temblor, HTA, Taquicardia	Típico	Típico			
Midriasis	Típico		Típico		
Confusión, Ataxia, Sequedad de mucosas			Típico		
Hipertermia, Hiperreflexia, Piloerección, QTc prolongado	Típico				
DUMBBELS (en inglés): incontinencia vesicofecal, miosis, bradicardia, broncoespasmo, emesis, lagrimeo y salivación					Típico
Otras arritmias cardíacas				Típico	

Estimulantes: Cocaína, Anfetaminas, Fenilfanfetaminas, Sales de baño. Serotoninérgicos: Bupropion, Venlafaxina, Cannabinoides sintéticas, Fenciclidina. Antagonistas del GABA: Tramadol, Antibióticos (Isoniacida, Penicilina Cefalosporinas, Carbapenems, Fluorquinolonas), Retirada brusca de gabaérgicos (Alcohol, Benzodiacepinas, Baclofen, Barbitúrcos). Antidepresivos y Antipsicóticos (Tricíclicos, ISRS, Fenotiazinas). Antihistamínicos: Difenhidramina, Doxilamina, Hidroxizina, Clorfeniramina. Colinérgicos: Organofosforados, Nicotina, Gases nerviosos (Sarin, VS)

Evidencias	Nivel
Existen otras pruebas complementarias, analíticas, de imagen o dirigidas a otros órganos de utilidad en el diagnóstico diferencial etiológico de la epilepsia	IV
Un estudio toxicológico puede estar indicado ante signos físicos o EKG que orienten a ciertos grupos causantes.	IV

Pregunta 11.5. ¿Existen procedimientos no invasivos que detecten CE sin necesidad de EEG o la observación directa?

Las señales biológicas que mostraron en laboratorio VEEG la capacidad de detectar CE se muestran en TABLA 11.6 [26]. EL acelerómetro o ACC al buscar la ritmicidad como forma de detectar la fase clónica asume más latencia que la fase tónica que intenta detectar el EMG. La actividad electrodérmica o EDA se relaciona con la supresión EEG post-ictal y ésta con el riesgo de SUDEP [27-28]. Estas señales se han implementado en dispositivos en distinta fase de desarrollo por grupos independientes, hasta el punto que surge una propuesta aún vigente por Benickzy en 2018 para estratificar las fases de desarrollo o validación de estos dispositivos médicos detectores de CE, de forma equiparable a las fases desarrollo de fármacos [29] (TABLA 11.7.).

TABLA 11.6. Métodos de detección/predicción de CE. Variables y Procedimientos (26)

Variable	Procedimiento
Frecuencia cardíaca (FC)	Electrocardiograma, balistocardiograma, fotopletismógrafo, fonocardiograma
Frecuencia cardíaca (FC) + Oximetría (SatO2) + Presión Arterial (PA)	Fotopletismógrafo
Presión parcial de Oxígeno (pO2)	Electrodos dérmicos, capnógrafo
Frecuencia respiratoria (FR)	Sensor local de temperatura, sensor de presión en máscara, neumatógrafo
Cambios autonómicos en la piel	Ohmniómetro o galvanómetro que registre conductancia o actividad electrodérmica (EDA)
Ondas electromagnéticas (sin video)	Sensores de microondas, sensores infrarrojos
Movimiento corporal	Acelerómetros (ACC), magnetómetro, giroscopio
Electromiografía de superficie (EMG)	Dispositivo colocado normalmente en bíceps braquial
Movimientos oculares	Electronistagmografía
Temperatura	Adhesivos, sondas en reloj, cámaras térmicas
Cambios de presión (sobre la cama)	Sensores piezoeléctricos

TABLA 11.7. Fases de desarrollo y validación clínica de los dispositivos para detección de CE (29)

Fase	0	1	2	3	4
Población					
Simulación/sujetos sanos	sí	sí/no	no	no	no
N de pacientes con crisis	no	≥ 1	≥ 10	≥ 20	≥ 50
N de crisis	no	≥ 1	≥ 15	$\geq 30^*$	≥ 75
Registro					
Método convencional	sí/no	sí/no	no	no	no
Dispositivo	sí/no	sí/no	sí	sí	sí
Continuo	sí/no	sí/no	sí/no	sí	sí
Multicéntrico	sí/no	sí/no	sí/no	sí	(n.a.)
Prospectivo	no	no	sí	sí	sí
Análisis					
Entrenamiento de Algoritmo	sí	sí	sí	no	no
Algoritmo ya definido con umbrales ya definidos	no	no	no	sí	sí
A tiempo real	no	no	no	sí	sí
Cegamiento	no	no	no	sí	sí
Standard de referencia					
Vídeo o vídeo-EEG	sí/no	sí	sí	sí	sí/no
Información aportada por paciente o cuidadores	sí/no	no	no	no	sí/no

* asumiendo una sensibilidad $\geq 0,95$

Idealmente los dispositivos debieran ser cómodos y sin cables para permitir una monitorización prolongada [30-31]. Todos los dispositivos se centran en detectar “crisis motoras mayores” o “crisis urgentes” como fueron denominadas por Van Andel [32] (TABLA 11.8.), es decir, aquellas con un riesgo de SUDEP que se asumía similar al de las crisis tónico-clónicas generalizadas.

TABLA 11.8. Crisis motoras mayores o Crisis urgentes: Aquellas en las que se asume un riesgo equivalente de SUDEP a las crisis tónico-clónico generalizadas (32)

TIPO DE CRISIS	Abreviatura habitual de los estudios analizados	Abreviatura usada en este capítulo
Crisis tónico-clónicas generalizadas	GTCS	CETC
Crisis focales con evolución a Crisis tónico-clónicas bilaterales	FBTCS	
Crisis tónico-clónicas generalizadas de inicio indeterminado	UTCS	
Crisis tónicas prolongadas (>30 segundos)	GTS	
Crisis hipercinéticas (con riesgo de daño físico)	HKS	
Otras formas de crisis motoras atípicas para GTCS	OMS	
Cluster de crisis focales motoras menores que duren > 30 minutos	FS	

En 2016 tres RS describieron múltiples limitaciones, [26, 32-33] aun así los dispositivos podrían ser factibles para detectar crisis tónico-clónicas nocturnas fuesen generalizadas o desde evolución focal (todas las llamaremos CETC) [26, 32]. Revisiones posteriores concluyen que ningún dispositivo mostraba una ratio de falsas alarmas por día (o FAR) aún asumible, [27] ningún estudio era prospectivo fuera del grupo de investigación y desarrollo, [27, 33] y además el grado de éxito o aceptación se regía más por el mercado tecnológico que por evidencia científica [33]. Aun así, los datos más consistentes eran entonces los del EMG de bíceps braquial y acelerometría sin/con detección de actividad electrodérmica (EDA), estando la mayoría de los procedimientos restantes aún en fase 2 [27].

Un grupo de trabajo conjunto de la ILAE y la IFCN en 2021 realiza una RS de todas las líneas de desarrollo y genera guías de práctica clínica donde se insiste en que el mayor inconveniente es la FAR [34]. Posteriormente se publica una actualización [35] hasta agosto 2023. Siguiendo las fases de desarrollo de Beniczky [29] en total hay siete estudios en fase 3, [36-42] que hacen referencia a cuatro dispositivos portables (Epi-Care Free, Seizure-link, NighthWatch y Embrace), que han sido investigados de forma individual o conjunta en 4 estudios de fase 4 [31, 36, 43-44] (sólo dos pacientes con Seizure-link) [31]. Estos cuatro dispositivos son los que consiguen una sensibilidad aceptable (90%-96%) sólo para CETC, con una FAR aceptable (0-0,03 por noche, 0,2 -1,26 en adultos, 0,2-0,67 en niños). Un quinto dispositivo estudiado en fase 3 que consiste en EEG de un canal en banda cefálica para detectar crisis de ausencias no consigue sensibilidad (media 78,8%, mediana 92,8%) y ratio de falsas alarmas (0,53/hora) equiparables [42].

Al inicio del desarrollo de dispositivos específicos de detección no invasiva de CE no se contemplaba que los smartphones o relojes inteligentes pudiesen llegar a ser in facto dispositivos médicos o de salud, con la ventaja de evitar el estigma de un aparato extraño para el resto de la población [30] Así, un EC evaluó una aplicación (EpiWatch) del Apple watch desarrollada para la monitorización de CETC en el ámbito real mediante acelerometría y fotopletimografía, con validación con Unidad de monitorización VEEG o con los cuidadores en ambiente doméstico [45].

Los resultados mostraron una alta sensibilidad y una FAR significativamente baja en ambos entornos (>0,9 y < 0,2 respectivamente). Si bien aplicando los criterios de Beniczky en 2018 [29] no cumple ser un estudio en Fase 3 por número de CE <30 (registraron 29), los autores argumentan que calcularon dicho número para conseguir una sensibilidad superior al 0,95.

Los dispositivos validados en fase 3 y 4 son resumidos en TABLAS 11.9. y 11.10. respectivamente.

TABLA 11.9. Estudios en Fase 3 de detección no invasiva de CE, distinta a EEG

Parámetros	Dispositivo/ nombre comercial	Tipo de crisis	Población	Estudio
Fotopletismografía (FC) y acelerometría-3D en brazo	NightWatch	crisis motoras mayores	Adolescentes y adultos	Arends 2018 (36)
Fotopletismografía (FC) y acelerometría-3D en brazo	NightWatch	crisis motoras mayores	Niños con discapacidad intelectual	Lazeron 2022 (40)
Acelerometría-3D en muñeca	Epi-Care Free	GTCS, FBTCS	Adolescentes y adultos	Beniczky 2013 (39)
EMG de superficie	Seizure-link	GTCS, FBTCS	Niños y adultos	Beniczky 2018 (37)
Pulsera de muñeca con actividad electrodérmica y acelerometría	Embrace	GTCS, FBTCS	Niños y adultos	Onorati 2021 (41)
EEG de un canal en banda cefálica	No especificado	Crisis de ausencias	Niños	Japaridze 2022 (45)
App EpiWatch	Apple Watch	Crisis motoras mayores	Niños y adultos	Shah 2024 (46)

TABLA 11.10. Estudios en Fase 4 de detección no invasiva de CE, distinta a EEG

Parámetros	Dispositivo/ nombre comercial	Tipo de crisis	Población	Estudio
Fotopletismografía (FC) y acelerometría-3D en brazo	NightWatch	Crisis motoras mayores	Adolescentes y adultos	Arends 2018 (36)
Fotopletismografía (FC) y acelerometría-3D en brazo	NightWatch	Crisis motoras mayores	Niños	Van Westrhenen 2023 (44)
Acelerometría-3D en muñeca	Epi-Care Free	GTCS, FBTCS	Niños y adultos	Meritam 2018 (43)
ver cada dispositivo	Empatica (desarrollador de Embrace) Epi-Care NightWatch Seizure-link	GTCS, FBTCS	Niños y adultos	Hadady 2023 (31)

La mayoría de los pacientes en fase 4 fueron en situación residencial y con baja discapacidad intelectual, por tanto, y no son del todo extrapolable a un entorno doméstico habitual [34-35].

Un estudio de fase 4 realizado sobre Epi-Care Free en niños mostró reducción de lesiones por CTCG en un 44% de los pacientes y detectó crisis desapercibidas en un 55% de pacientes [43].

El único estudio en fase 4 que compara varios dispositivos [31] recoge datos de una encuesta internacional distribuida por distintos medios en USA, UK, Alemania y Dinamarca, recopilada tras dos meses, sobre el uso real de varios dispositivos portables en 242 usuarios (67 de ellos pacientes, 87% de ellos sufrían CETC), 209 de ellos usando uno de los cuatro dispositivos validados hasta entonces en fase 3 (86 pacientes/familiares usaban NightWatch, 73 Embrace, 46 Epi-Care Free y 2 Seizure-link). Los otros 33 pacientes/familiares usaban dispositivos no validados (como aplicaciones de Apple watchSeizAlarm y PulseGuard). Globalmente, los usuarios estaban satisfechos con el dispositivo portátil que habían comprado, la mediana de sensibilidad percibida de detección de CE era mayor del 95%, la mayoría de usuarios consideraban que eran fáciles de usar, y expresaban mejor calidad de vida. Las alarmas produjeron que un 30% sintiesen un descenso en el daño asociado a CE y el 65% experimentaron mejoría en sus diarios de CE. La FAR fue relativamente baja (0-0,43 por día). La calidad de vida, la retención (media de 85%, media de 14 meses) la FAR y el uso eran significativamente mejores con los dispositivos validados y sin diferencias entre esos cuatro dispositivos exceptuando en la facilidad de uso que no era mejor para dispositivo Epi-Care Free que, para los no validados, y las FAR nocturnas, que eran mayores en dispositivo NightWatch. Un 22,5% de los usuarios reportaron algún tipo de leve efecto adverso, siendo el más frecuente la irritación cutánea. La mayor limitación de este estudio es que no proviene de un registro o censo del uso de estos dispositivos, por lo que no es posible determinar si los encuestados son representativos de todos los usuarios de tales dispositivos. El dispositivo Embrace ha sido testado sólo en este estudio fase 4 comparativo, y hay confusión en qué modelo o versión (Embrace, Embrace2, EmbracePlus) usaban, además que en el propio trabajo se le nombra por la marca (Empatica) lo que genera más dudas. Se resumen los resultados de este estudio comparativo en la TABLA 11.11 [31].

TABLA 11.11. Resumen de los resultados del único estudio en fase 4 que compara varios dispositivos no invasivos (31)

	A	B	C		
DATOS	<i>Empática</i>	<i>Epi-Care</i>	<i>NightWatch</i>	A+B+C	No validados
Satisfacción global: mediana (IQR) en 7-point Likert scale	6 (5–6)	5 (3,25–6)	6 (5–6,25)	5.5 (4–6)	5 (3–6)
Facilidad de uso: mediana (IQR) en 7-point Likert scale	7 (5,5–7)	5 (4–6)	6 (6–7)	6 (5–7)	5 (5–7)
Mediana (IQR) de sensibilidad percibida	100% (95%100%)	100% (95%100%)	100% (100%100%)	100% (95%100%)	96,5% (0%100%)
% de pacientes con epilepsia con ≥95% de crisis detectadas	77,78%	75,55%	81,61%	78,92%	56,67%
Mediana (IQR) de número de Falsas Alarmas/no noche	0,29 (0–0,43)	0 (0–0,29)	n.a. *	0 (0–0,43)	0 (0–0)
Mediana (IQR) de número de Falsas Alarmas/noche	0 (0–0)	0 (0–0,03)	0,1 (0,03–0,43)	0 (0–0,13)	0 (0–0,13)
Mejora en calidad de vida: mediana (IQR) en 7-point Likert scale	6 (5–7)	5 (3,25–6)	6 (5–7)	6 (5–7)	4 (1–7)
% de pacientes que experimentaron disminución de lesiones gracias a las alarmas	35,62%	31,11%	25,29%	30,24%	30,30%
% de pacientes que experimentaron mejora en anotar las crisis gracias a las alarmas	69,86%	53,33%	72,41%	67,32%	69,70%

IQR: Rango intercuartílico; * *NightWatch* es sólo usado por la noche.

El estudio de fase 4 más reciente, sobre NightWatch, aunque mostró una mediana de sensibilidad del 100% y una FAR de 0,04, así como reducción del estrés de cuidadores no modificó significativamente su calidad de vida ni de sueño. Los autores también realizan un estudio económico con datos favorables [46].

El grupo de trabajo comentado [34-35] recomienda de forma débil los dispositivos validados en fase 3 en contexto de seguridad (pacientes que duermen solos y que sufren CETC) si la alarma permitiría actitud en menos de 5 minutos. No encontraron justificación para otros motivos como conocer la carga de crisis (que puede mejorarse con lectura offline, algoritmos variables e inteligencia artificial) y tampoco lo pueden recomendar para otro tipo de crisis. [34-35] Aunque los pacientes que no comparten dormitorio y que tienen al menos una CETC por año tienen 67 veces más riesgo de SUDEP, [47] tampoco se ha demostrado que las alarmas de estos dispositivos sean lo suficientemente rápidas para disminuir incidencia de SUDEP [48]. Por otro lado, se desconoce si los efectos negativos (FAR, coste, carga de crisis, irritación cutánea, estrés del uso) compensan el beneficio. Recomiendan actualizar recomendaciones cada 2 años [34-35]. La Academia Americana de Neurología recomienda con un nivel C estos dispositivos en pacientes con CETC nocturnas frecuentes [47], equiparándolos a los dispositivos comerciales habituales de escucha remota de los bebés. Finalmente, una reciente revisión insiste en que el coste y la apariencia particular (evitando estigma) del dispositivo deben facilitar la aceptación por los pacientes y familiares [49].

Evidencias	Nivel
Existen fundamentos teóricos para que diversos métodos mínimamente invasivos detecten CE sin necesidad de EEG u observación directa	I
Los métodos validados en estudios de Fase 3 (dispositivos EpiCare-Free, Seizure-Link, Nightwatch, Embrace y la aplicación EpiWatch para Apple watch) son útiles para detectar crisis nocturnas tónico-clónicas generalizadas y tónico-clónicas bilaterales	I
No existen dispositivos comerciales o aplicaciones para smartphone que aporten utilidad en la detección de crisis no motoras mayores	I
La detección de crisis motora mayor por dispositivo o smartphone no ha demostrado modificar la incidencia de SUDEP	III

Pregunta 11.6. ¿Existen aplicaciones informáticas que ayuden en otros aspectos distintos a la detección de CE a los pacientes con epilepsia o cuidadores?

Las aplicaciones móviles pueden proporcionar beneficios en la autogestión de los pacientes con epilepsia, pero se rigen por el libre mercado, muy alejadas de la evidencia y financiación de la terapia médica. Los objetivos de los desarrolladores son información general sobre las CE, conteo de crisis, aviso a cuidador, pistas para diagnóstico diferencial entre CE y TPNE etc. Sin embargo, existen muchas limitaciones que dificultan su validación clínica: accesibilidad según país, cambio de denominación de la aplicación en el tiempo, abandono del desarrollo, grado de aceptación sin relación con objetivo clínico mediante la Escala de Calificación de Aplicaciones Móviles (MARS), idioma, etc. Aun así, según una revisión que recopiló trabajos desde 2013 a 2023 el mayor beneficio probablemente lo aporten aplicaciones que combinan educación y conducta a seguir ante CE, mejorando la autogestión y la adherencia a la medicación en pacientes con epilepsia [50].

Escasas aplicaciones se han testado de forma más rigurosa. Un ECA en un entorno desfavorecido mostró que la aplicación Mobile Epilepsy Education Package (MEEP) mejoró muy significativamente la adherencia al tratamiento y la autoeficacia (según escalas MGLS y ESES) en el grupo de intervención de 96 pacientes con epilepsia [51]. La misma aplicación fue probada en otro ECA en Turquía en 60 madres de niños con epilepsia, concluyendo que aumentaba significativamente el conocimiento de la enfermedad y reducía la ansiedad ante las convulsiones [52].

Un estudio en dos centros terciarios de epilepsia comparó el rendimiento de un diario de convulsiones basado en una aplicación respecto a un diario en papel durante estancia en una Unidad de VEEG, encontrando una precisión del 85.7% para el grupo de la aplicación en comparación con el 66.9% del método tradicional en papel. Sin embargo, era el paciente quien optaba por el método elegido [53].

Un ECA multicéntrico de 2024 analizó el programa Helpilepsy Plus Prototype con el objetivo primario de aportar autonomía del paciente en la escala EASE, pero sólo el 22% de los participantes en el grupo de intervención completaron al menos la mitad de todas las sesiones de intervención y la mejora en QOLIE-31, un objetivo secundario, no fue significativa ($p = 0.119$). Los participantes sugirieron cambios en la aplicación de 2024 [54].

Evidencias	Nivel
Existen numerosas aplicaciones para smartphone o tablet orientadas para pacientes sobre todo con material educativo	I
Diarios de crisis mediante aplicaciones para smartphone o tablet tienen un mejor rendimiento que el clásico diario a papel	III

Pregunta 11.7. ¿Puede ayudar la Inteligencia Artificial (IA) en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con epilepsia?

La inteligencia artificial (IA) y sus aplicaciones en los últimos años han experimentado el mayor auge conocido hasta la fecha. En el MT de Gautam et al. de 2020 [55] revisaron 136 publicaciones sobre IA y enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas. Definen los dos modelos principales de aprendizaje de la IA que son Deep Learning y Machine Learning (TABLA 11.12.). Deep Learning y en particular las Redes Neuronales son las implementaciones más usadas en salud debido a su automatismo a la hora de aprender/extraer datos. Existen múltiples tipos de redes neuronales siendo las más utilizadas las convolucionales. (TABLA 11.13.) [55]. En la RS realizada por Zou en 2024 [56] de 28 publicaciones concluyen que los sistemas que usan Deep Learning tienen mayor precisión con una sensibilidad y especificidad del 89 y 91 % frente a la de 88 y 83 % respectivamente de Machine Learning.

TABLA 11.12. Métodos principales de aprendizaje de la Inteligencia Artificial (IA) (56)

Concepto	Machine Learning	Deep Learning
Extracción de características	Requiere intervención humana para seleccionar características relevantes. Los algoritmos dependen de estas características manuales para aprender patrones.	Las Redes Neuronales profundas pueden aprender automáticamente a extraer características relevantes de los datos sin intervención humana explícita.
Capacidad de modelado	Funciona bien con cantidades moderadas de datos y es adecuado para problemas más simples o estructurados, como clasificación basada en tablas de datos.	Diseñado para manejar grandes cantidades de datos no estructurados (imágenes, audio, texto, etc.) y puede capturar relaciones complejas y no lineales entre variables.
Estructura del modelo	Incluye una variedad de algoritmos como árboles de decisión, k-means, regresión logística, etc., que suelen tener estructuras más simples.	Utiliza Redes Neuronales con múltiples capas ("profundas"), lo que le permite realizar transformaciones progresivas y detalladas de los datos.

TABLA 11.13. Tipos de Deep Learning más empleados en la literatura (56,58)

Término en inglés	Término en castellano	Siglas	Descripción Sencilla
Artificial Neural Network	Red Neuronal Artificial	ANN	El origen de las técnicas de Deep Learning. Pueden identificar patrones ocultos en los datos sin necesidad de un mecanismo explícito de extracción de características.
Restricted Boltzmann Machines	Máquinas de Boltzmann Restringidas	RBM	Redes neuronales generativas con dos capas, capaces de aprender representaciones probabilísticas de los datos.
Deep Belief Networks	Redes de Creencias Profundas	DBN	Redes neuronales compuestas por múltiples capas de RBMs, utilizadas para modelar datos complejos y generar representaciones jerárquicas
Deep Neural Network	Red Neuronal Profunda	DNN	Red neuronal con múltiples capas ocultas, capaces de aprender patrones complejos y realizar tareas de clasificación y regresión.

Término en inglés	Término en castellano	Siglas	Descripción Sencilla
Deep Boltzmann Machine	Máquina de Boltzmann Profunda	DBM	Red neuronal generativa con múltiples capas de unidades de Boltzmann, similar a una DBN, pero con conexiones bidireccionales.
Recurrent Neural Network	Red Neuronal Recurrente	RNN	Red neuronal diseñada para trabajar con datos secuenciales, como texto o series de tiempo, y capaz de modelar relaciones a largo plazo.
Deep Auto-encoder	Autoencoder Profundo	DA	Red neuronal que aprende a codificar y decodificar datos, útil para reducir dimensiones y extraer características importantes.
Convolutional neural networks	Redes Neuronales Convolucionales	CNN	Red neuronal especializada en el procesamiento de imágenes y datos espaciales, como la identificación de objetos en fotos.

Actualmente las aplicaciones principales en epilepsia en las que se investiga el uso de la IA son [57-58]:

- Ayuda en el diagnóstico de las CE al analizar EEG, identificación de fenotipos, biomarcadores y la neuroimagen.
- Predicción de CE en los periodos intercrisis. En el MT realizado por Borges Camargo en 2024, [59] revisaron 18 publicaciones sobre la predicción de CE en los periodos interictales mediante análisis de EEG. El sistema automatizado más utilizado entre esos artículos fue DeepSpike, un tipo de CNN. Los estudios revisados no demostraron superioridad de la IA frente a los neurofisiólogos expertos en la revisión de los EEG y mostraron falta de homogeneidad en la metodología empleada, además de la falta de validación externa [59].
- Optimizar los tratamientos personalizados, tanto a nivel farmacológico como utilización de dispositivos para selección de pacientes para cirugías.

A pesar de disponer de múltiples RS que repasan las distintas posibilidades de la misma, las limitaciones principales de la IA son logran heterogeneidad en los datos y la forma de analizarlos, sesgos en los datos de entrenamiento, problemas con la privacidad de los pacientes y necesidad de actualización constante y hardware especializados [55-58].

Evidencia	Nivel
La IA a través de diferentes métodos puede ayudar en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento personalizado de la epilepsia, siendo más efectivos los sistemas de Deep Learning	IV

Pregunta 11.8. ¿Qué beneficio tiene la IA en el diagnóstico por neuroimagen de los pacientes con epilepsia?

A día de hoy, existen múltiples aplicaciones de la IA en proceso de validación en el ámbito de la neurorradiología. Se centran en mejorar los flujos de trabajo, optimizar la segmentación y la volumetría, detección de estudios patológicos, aumentar la calidad de las imágenes y seguridad del paciente, y proporcionar herramientas para fomentar la educación subespecializada de los facultativos [60]. En el campo de la epilepsia las herramientas en IA se centran, principalmente, en la detección de lesiones en la epilepsia focal, de displasias corticales focales, de epilepsia del lóbulo temporal y en la selección de pacientes candidatos a cirugía [61-62]. En la revisión de Pastore en 2024 [61], explican que los modelos de Machine Learning (los clasificadores Naive Bayes y las máquinas de vectores de soporte o SVM) son mejores para la detección de displasias corticales focales y los de Deep Learning para la detección de polimicrogiria. Estos últimos alcanzan hasta un 90% de sensibilidad en la detección de las lesiones, planificación prequirúrgica y predicción de resultados.

En la revisión de Garcia-Ramó en 2023, [62] sugieren que los modelos de IA que utilizan Redes Neuronales artificiales obtienen mejores resultados en la detección de lesiones en neuroimagen tanto estructural como funcional y metabólica (alcanzan una sensibilidad de 77-90% frente a una sensibilidad del 56-88% de los que no la usan). Así mismo, en los estudios revisados que valoraban el pronóstico postquirúrgico resaltan que el uso complementario de la IA en la evaluación prequirúrgica junto con estudios de tractografía puede mejorar la posible disfunción del lenguaje postquirúrgica de estos pacientes.

Para poder solventar las limitaciones de heterogeneidad a la hora de realizar los análisis y los estudios y aumentar las bases de datos, existen dos grandes grupos de investigación conocidos como MELD (<https://github.com/MELDProject>) y ENIGMA (<https://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-epilepsy/>). El primero se centra en la detección de displasias corticales focales y, el segundo en la detección de posibles lesiones epileptogénicas en epilepsia temporal, extratemporal y generalizada de origen genético [61-62].

Por último, aunque existen algunos sistemas de IA con certificado de la Comunidad Europea, es necesario aumentar las bases de datos, estandarizar los sistemas de IA y validarlos, realizar ensayos clínicos robustos y formar a los profesionales en la IA (su interpretación y cómo nos ayudaría en los diferentes escenarios) [60-64].

Evidencias	Nivel
Las aplicaciones de IA en Neurorradiología avanzan para poder ser utilizadas tanto en el flujo de trabajo de los profesionales como para mejorar la seguridad de los pacientes y su calidad de vida. En el momento actual no existen aplicaciones validadas a gran escala para el uso en la clínica habitual	II

Recomendaciones	Grado
En el seguimiento crónico de los pacientes con epilepsia no son necesarios análisis de rutina más allá del control de tolerabilidad del tratamiento. Es recomendable análisis puntuales en pacientes en tratamiento con MAC inductores enzimáticos, tras la primera CE, tras cambios del tratamiento, con riesgo previo para el metabolismo óseo o cardiovascular	R-SADE
Se recomienda monitorizar los niveles de vitamina D de forma periódica en los pacientes en tratamiento con MAC, sobre todo si son inductores enzimáticos	R-SADE
Se recomienda monitorizar las hormonas tiroideas de forma periódica en los pacientes en tratamiento con CBZ, PHT, VPA, OXC, LEV y TPM	A
Se recomienda monitorizar la función hepática de forma periódica en los pacientes en tratamiento con VPA antes del inicio de tratamiento y tras cambios de dosis, aunque sea bien tolerado	C
En pacientes en tratamiento con VPA que desarrollen afectación hepática inhabitual es razonable determinar genotipos enzimáticos de CPS1, POLG, GSTs, SOD2, UGTs y CYP	C
En pacientes del sudeste asiático con epilepsia es recomendable determinar haplotipo para ponderar el riesgo de efectos adversos cutáneos graves con los MAC aromáticos (PHT, CBZ, LTG, OXC y PB)	R-SADE
Se recomiendan estudios neurometabólicos en pacientes con epilepsia refractaria precoz sin causa inicial identificable si asocian crisis mioclónicas, u otras manifestaciones como organomegalias, dismorfia, trastornos del movimiento, enfermedad de otros órganos, o datos de encefalopatía metabólica episódica o crónica	B
Las aplicaciones para smartphone o tablet orientadas para pacientes con epilepsia pueden aportarles mejor conocimiento de la enfermedad o de las CE, en particular los diarios de crisis pueden ofrecerse a pacientes acostumbrados a tecnología	R-SADE
Los métodos EpiCare-Free, Seizure-Link, Nightwatch, Embrace y app EpiWatch de Apple watch son recomendables en pacientes institucionalizados que sufren crisis motoras mayores nocturnas	C
La IA, en particular Deep Learning, puede ser recomendable como herramienta de ayuda al diagnóstico y tratamiento de los pacientes en contexto de investigación donde no hay conflicto con la privacidad por la enorme cantidad de datos	R-SADE

BIBLIOGRAFIA

1. Wirrell E. Evaluation of First Seizure and Newly Diagnosed Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* abril de 2022;28 [2]:230-60. doi:10.1212/CON.0000000000001074.
2. Sutton F, Barca D, Komoltsev I, Craiu D, Guekht A, Von Oertzen T, et al. Testing blood and CSF in people with epilepsy: a practical guide. *Epileptic Disord.* agosto de 2020;22 [4]:381-98. doi:10.1684/epd.2020.1191.
3. Blümcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, Wiebe S, the EpiEd Task Force. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord.* abril de 2019;21 [2]:129-40. doi:10.1684/epd.2019.1039.
4. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs.* septiembre de 2021;35 [9]:935-63. doi:10.1007/s40263-021-00827-8.
5. Tandon N, Radosavljevic M, Vucevic D, Radenkovic M, Jancic J, Samardzic J. Anti-seizure Medications: Challenges and Opportunities. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* septiembre de 2024;23 [9]:1120-33. doi:10.2174/0118715273275793231030060833.
6. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* octubre de 2018;40 [5]:526-48. doi:10.1097/FTD.0000000000000172.
7. Liu Y, Gong C, Li J, Ning X, Zeng P, Wang L, et al. Vitamin D content and prevalence of vitamin D deficiency in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 30 de agosto de 2024;11:1439279. doi:10.3389/fnut.2024.1439279.
8. Rochtus AM, Herijgers D, Jansen K, Decallonne B. Antiseizure medications and thyroid hormone homeostasis: Literature review and practical recommendations. *Epilepsia.* febrero de 2022;63 [2]:259-70. doi:10.1111/epi.17117.
9. Han Y, Yang J, Zhong R, Guo X, Cai M, Lin W. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci.* septiembre de 2022;43 [9]:5217-27. doi:10.1007/s10072-022-06120-w.
10. Zhang YX, Shen CH, Lai QL, Fang GL, Ming WJ, Lu RY, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure.* febrero de 2016;35:72-9. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.002.
11. Guo HL, Jing X, Sun JY, Hu Y hui, Xu ZJ, Ni MM, et al. Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Curr Pharm Des.* 30 de mayo de 2019;25 [3]:343-51. doi:10.2174/1381612825666190627145653.
12. Park KI, Hwang S, Son H, Moon J, Lee ST, Jung KH, et al. Prognostication in Epilepsy with Integrated Analysis of Blood Parameters and Clinical Data. *J Clin Med.* 18 de septiembre de 2024;13 [18]:5517. doi:10.3390/jcm13185396.
13. Yin Z, Li P. Association of UGT1A6 gene polymorphisms with sodium valproate-induced tremor in patients with epilepsy. *Seizure Eur J Epilepsy.* agosto de 2024;120:56-60. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.018.
14. Sukasem C, Sririththa S, Chaichan C, Nakkrut T, Satapornpong P, Jaruthamsophon K, et al. Spectrum of cutaneous adverse reactions to aromatic antiepileptic drugs and human leukocyte antigen genotypes in Thai patients and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* diciembre de 2021;21 [6]:682-90. doi:10.1038/s41397-021-00247-3.

15. Latzer IT, Blau N, Ferreira CR, Pearl PL. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. XV. Epilepsies. *Mol Genet Metab.* noviembre de 2023;140 [3]:107690. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107690.
16. Tokatly Latzer I, Pearl PL. Inherited metabolic epilepsies—established diseases, new approaches. *Epilepsia Open.* 27 de diciembre de 2024;epi4.13121. doi:10.1002/epi4.13121.
17. Cornelius LP, K JL, Elango N. Prevalence, Clinic-Etiological Spectrum and Outcome of Pediatric Metabolic Epilepsy – A Single Centre Experience. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 18 de enero de 2023 [citado 16 de febrero de 2025]; Publish Ahead of Print. Disponible en: https://journals.lww.com/10.4103/aian.aian_842_22. doi:10.4103/aian.aian_842_22.
18. Celik H, Ozdemir FMA, Aksoy E, Oztoprak U, Kilic M, Yuksel D. Evaluation of clinical and electroencephalographic findings in patients with early childhood epilepsy and inborn errors of metabolism. *Acta Neurol Belg.* diciembre de 2022;122 [6]:1575-81. doi:10.1007/s13760-022-01944-0.
19. Falsaperla R, Sciuto L, La Spina L, Sciuto S, Praticò AD, Ruggieri M. Neonatal seizures as onset of Inborn Errors of Metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review. *Metab Brain Dis.* diciembre de 2021;36 [8]:2195-203. doi:10.1007/s11011-021-00744-4.
20. Tokatly Latzer I, Pearl PL. Treatment of neurometabolic epilepsies: Overview and recent advances. *Epilepsy Behav.* mayo de 2023;142:109181. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109181.
21. Fernández-Eulate G, Carreau C, Benoist JF, Lamari F, Rucheton B, Shor N, et al. Diagnostic approach in adult-onset neurometabolic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2022;93 [4]:413-21. doi:10.1136/jnnp-2022-329272.
22. Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. *Front Neurol.* 6 de julio de 2021;12:640371. doi:10.3389/fneur.2021.640371.
23. Mercimek-Mahmutoglu S, Patel J, Cordeiro D, Hewson S, Callen D, Donner EJ, et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia.* mayo de 2015;56 [5]:707-16. doi:10.1111/epi.13039.
24. Liu X, Li R, Chen S, Sang Y, Zhao J. Screening of inherited metabolic abnormalities in 56 children with intractable epilepsy. *Exp Ther Med.* julio de 2016;12 [1]:135-40. doi:10.3892/etm.2016.3640.
25. Schuele SU. Evaluation of Seizure Etiology From Routine Testing to Genetic Evaluation. *Contin Lifelong Learn Neurol.* abril de 2019;25 [2]:322-42. doi:10.1212/CON.0000000000000719.
26. Van De Vel A, Cuppens K, Bonroy B, Milosevic M, Jansen K, Van Huffel S, et al. Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: State of the art. *Seizure.* octubre de 2016;41:141-53. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.016.
27. Leijten FS, Dutch TeleEpilepsy Consortium, van Andel J, Ungureanu C, Arends J, Tan F, et al. Multimodal seizure detection: A review. *Epilepsia.* 2018;59:42-7. doi:10.1111/epi.14028.
28. Regalia G, Onorati F, Lai M, Caborni C, Picard RW. Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: Focus on the Empatica wristbands. *Epilepsy Res.* julio de 2019;153:79-82. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.007.
29. Beniczky S, Ryvlin P. Standards for testing and clinical validation of seizure detection devices. *Epilepsia.* junio de 2018;59(S1):9-13. doi:10.1111/epi.14049.
30. Bruno E, Viana PF, Sperling MR, Richardson MP. Seizure detection at home: Do devices on the market match the needs of people living with epilepsy and their caregivers? *Epilepsia* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 26 de enero de 2025];61(S1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16521>. doi:10.1111/epi.16521.

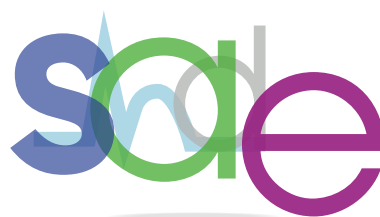
31. Hadady L, Klivényi P, Fabó D, Beniczky S. Real-world user experience with seizure detection wearable devices in the home environment. *Epilepsia* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 8 de febrero de 2025];64(S4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17189>. doi:10.1111/epi.17189.
32. van Andel J, Thijs RD, de Weerd A, Arends J, Leijten F. Non-EEG based ambulatory seizure detection designed for home use: What is available and how will it influence epilepsy care? *Epilepsy Behav.* 2016;57:82-9. doi:10.1111/epi.13291.
33. Jory C, Shankar R, Coker D, McLean B, Hanna J, Newman C. Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. *Seizure.* marzo de 2016;36:4-15. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.013.
34. Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J, Tatum W, Brazdil M, Wang Y, et al. Automated seizure detection using wearable devices: A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *EPILEPSIA.* 2021;62 [3]:632-46. doi:10.1111/epi.16818.
35. Meritam Larsen P, Beniczky S. Non-electroencephalogram-based seizure detection devices: State of the art and future perspectives. *Epilepsy Behav.* noviembre de 2023;148:109486. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109486.
36. Arends J, Thijs RD, Gutter T, Ungureanu C, Cluitmans P, Van Dijk J, et al. Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting: A long-term prospective trial. *Neurology* [Internet]. 20 de noviembre de 2018 [citado 4 de febrero de 2025];91 [21]. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000006545>. doi:10.1212/WNL.0000000000006545.
37. Beniczky S, Conradsen I, Wolf P. Detection of convulsive seizures using surface electromyography. *Epilepsia.* 2018;59:23-9. doi:10.1111/epi.14057.
38. Larsen S, Terney D, Osterkjerhuus T, Merinder T, Annala K, Knight A, et al. Automated detection of nocturnal motor seizures using an audio-video system. *BRAIN Behav.* septiembre de 2022;12 [9]. doi:10.1002/brb3.2762.
39. Beniczky S, Polster T, Kjaer TW, Hjalgrim H. Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: A prospective, multicenter study. *Epilepsia* [Internet]. abril de 2013 [citado 9 de febrero de 2025];54 [4]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12120>. doi:10.1111/epi.12120.
40. Lazeron RHC, Thijs RD, Arends J, Gutter T, Cluitmans P, Van Dijk J, et al. Multimodal nocturnal seizure detection: Do we need to adapt algorithms for children? *Epilepsia Open.* septiembre de 2022;7 [3]:406-13. doi:10.1002/epi4.12669.
41. Onorati F, Regalia G, Caborni C, LaFrance WC, Blum AS, Bidwell J, et al. Prospective Study of a Multimodal Convulsive Seizure Detection Wearable System on Pediatric and Adult Patients in the Epilepsy Monitoring Unit. *Front Neurol.* 18 de agosto de 2021;12:724904. doi:10.3389/fneur.2021.724904.
42. Japaridze G, Loeckx D, Buckinx T, Armand Larsen S, Proost R, Jansen K, et al. Automated detection of absence seizures using a wearable electroencephalographic device: a phase 3 validation study and feasibility of automated behavioral testing. *Epilepsia* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 16 de febrero de 2025];64(S4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17200>. doi:10.1111/epi.17200.
43. Meritam P, Ryvlin P, Beniczky S. User-based evaluation of applicability and usability of a wearable accelerometer device for detecting bilateral tonic-clonic seizures: a field study. *Epilepsia.* 2018;59:48-52. doi:10.1111/epi.16941.

44. van Westrhenen A, Lazeron R, van Dijk J, Leijten F, Thijs R, Dutch TeleEpilepsy Consortium. Multimodal nocturnal seizure detection in children with epilepsy: A prospective, multicenter, long-term, in-home trial. *EPILEPSIA*. 2023;64 [8]:2137-52. doi:10.1002/epi4.12852.
45. Shah S, Gonzalez Gutierrez E, Hopp JL, Wheless J, Gil-Nagel A, Krauss GL, et al. Prospective multicenter study of continuous tonic-clonic seizure monitoring on Apple Watch in epilepsy monitoring units and ambulatory environments. *Epilepsy Behav*. septiembre de 2024;158:109908. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109908.
46. Engelgeer A, Van Westrhenen A, Thijs RD, Evers SMAA. An economic evaluation of the NightWatch for children with refractory epilepsy: Insight into the cost-effectiveness and cost-utility. *Seizure Eur J Epilepsy*. octubre de 2022;101:156-61. doi:10.1016/j.seizure.2022.08.003.
47. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology [Internet]*. 28 de enero de 2020 [citado 9 de febrero de 2025];94 [4]. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000008741>. doi:10.1212/WNL.00000000000008741.
48. Picard RW, Migliorini M, Caborni C, Onorati F, Regalia G, Friedman D, et al. Wrist sensor reveals sympathetic hyperactivity and hypoventilation before probable SUDEP. *Neurology*. 8 de agosto de 2017;89 [6]:633-5. doi:10.1212/WNL.00000000000004208.
49. Komal K, Cleary F, Wells JSG, Bennett L. A systematic review of the literature reporting on remote monitoring epileptic seizure detection devices. *Epilepsy Res*. marzo de 2024;201:107334. doi:10.1016/j.eplepsyres.2024.107334.
50. Ernawati I, Yasin NM, Setyopranoto I, Ikawati Z. Effect of Mobile Health Applications on Improving Self-Management Knowledge and Seizure Control in Epilepsy Patients: A Scoping Review. *Healthc Inform Res*. 30 de abril de 2024;30 [2]:127-39. doi:10.4258/hir.2024.30.2.127.
51. Mirpuri P, Chandra PP, Samala R, Agarwal M, Doddamani R, Kaur K, et al. The development and efficacy of a mobile phone application to improve medication adherence for persons with epilepsy in limited resource settings: A preliminary study. *Epilepsy Behav EB*. marzo de 2021;116:107794. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107794.
52. Sayik D, Acikgoz A, Yimenicioglu S. A randomized controlled study: Evaluating the efficacy of a mobile application developed for mothers who have children with epilepsy in Turkiye. *J Pediatr Nurs*. mayo de 2023;70:103-10. doi:10.1016/j.pedn.2023.02.010.
53. Zabler N, Swinnen L, Biondi A, Novitskaya Y, Schütz E, Epitashvili N, et al. High precision in epileptic seizure self-reporting with an app diary. *Sci Rep*. 9 de julio de 2024;14 [1]:15823. doi:10.1038/s41598-024-66932-y.
54. Michaelis R, Knake S, Rosenow F, Grönheit W, Hamer H, Schmitz B, et al. A multicenter randomized controlled feasibility trial of a digital self-management intervention for adults with epilepsy. *Epilepsia Open*. junio de 2024;9 [3]:1021-33. doi:10.1002/epi4.12933.
55. Gautam R, Sharma M. Prevalence and Diagnosis of Neurological Disorders Using Different Deep Learning Techniques: A Meta-Analysis. *J Med Syst*. febrero de 2020;44 [2]:49. doi:10.1007/s10916-019-1519-7.
56. Zou Z, Chen B, Xiao D, Tang F, Li X. Accuracy of Machine Learning in Detecting Pediatric Epileptic Seizures: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 11 de diciembre de 2024;26:e55986. doi:10.2196/55986.
57. Nair PP, Aghoram R, Khilari ML. Applications of Artificial Intelligence in Epilepsy. *Int J Adv Med Health Res*. julio de 2021;8 [2]:41-8. doi:10.4103/ijamr.ijamr_94_21.
58. Lucas A, Revell A, Davis K. Artificial intelligence in epilepsy - applications and pathways to the clinic. *Nat Rev Neurol*. junio de 2024;20 [6]:319-36. doi:10.1038/s41582-024-00965-9.

59. Borges Camargo Diniz J, Silva Santana L, Leite M, Silva Santana JL, Magalhães Costa SI, Martins Castro LH, et al. Advancing epilepsy diagnosis: A meta-analysis of artificial intelligence approaches for interictal epileptiform discharge detection. *Seizure Eur J Epilepsy*. noviembre de 2024;122:80-6. doi:10.1016/j.seizure.2024.09.019.
60. Duong M, Rauschecker A, Mohan S. Diverse Applications of Artificial Intelligence in Neuroradiology. *NEUROIMAGING Clin N Am*. noviembre de 2020;30 [4]:505-+. doi:10.1016/j.nic.2020.07.003.
61. Pastore L, De Vita E, Sudhakar S, Löbel U, Mankad K, Biswas A, et al. Advances in magnetic resonance imaging for the assessment of paediatric focal epilepsy: a narrative review. *Transl Pediatr*. septiembre de 2024;13 [9]:1617-33. doi:10.21037/tp-24-166.
62. García-Ramó KB, Sanchez-Catasus CA, Winston GP. Deep learning in neuroimaging of epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. septiembre de 2023;232:107879. doi:10.1016/j.clineuro.2023.107879.
63. Cendes F, McDonald C. Artificial Intelligence Applications in the Imaging of Epilepsy and Its Comorbidities: Present and Future. *EPILEPSY Curr*. marzo de 2022;22 [2]:91-6. doi:10.1177/15357597211068600.
64. Sone D, Beheshti I. Clinical Application of Machine Learning Models for Brain Imaging in Epilepsy: A Review. *Front Neurosci*. 22 de junio de 2021;15:684825. doi:10.3389/fnins.2021.684825.







SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

12 Biomarcadores moleculares en epilepsia

AUTORES:

- Yolanda López Moreno
- Nicolás Lundahl Ciano Petersen

REVISORES:

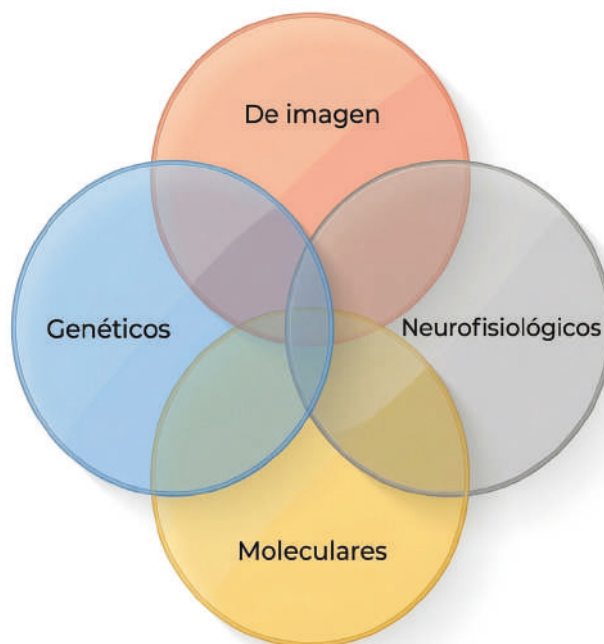
- Pedro J. Serrano Castro
- Pablo Cabezudo García

Introducción

La *International League Against Epilepsy* (ILAE), y la *Food and Drugs Administration* (FDA), define un biomarcador como cualquier característica biológica que se pueda medir y evaluar objetivamente como un indicador de procesos biológicos, patológicos o farmacológicos [1-3].

Existen diferentes tipos de biomarcadores en epilepsia, que pueden contribuir a orientar el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la epilepsia, así como en la evaluación de la eficacia de los tratamientos. Los principales tipos serían los genéticos, celulares, moleculares, de imagen y neurofisiológicos (Figura 1).

Figura 1. Tipos de biomarcadores en epilepsia.



Los biomarcadores moleculares, pueden ser proteínas, ácidos nucleicos (como ADN o ARN), metabolitos u otras moléculas que se encuentran en fluidos biológicos (como sangre, orina, saliva, lágrimas o líquido cefalorraquídeo) o tejidos. Sin embargo, debido a la dificultad para obtener tejido cerebral, el estudio de biomarcadores en epilepsia se basa principalmente en muestras biológicas obtenidas de forma menos invasiva, generalmente suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, el análisis de este tipo de muestras permite no solo obtener una imagen de la enfermedad en ese momento, sino realizar determinaciones seriadas con el objetivo de analizar la dinámica del biomarcador en estudio durante las diferentes fases de la enfermedad, lo que puede facilitar un seguimiento diagnóstico, terapéutico y pronóstico de los pacientes.

Pregunta 12.1. ¿Cuáles deben ser las características de los biomarcadores moleculares en epilepsia para que se consideren adecuados y fiables?

La ILAE [1] subraya que los biomarcadores en epilepsia deben cumplir con ciertos criterios para ser útiles en la práctica clínica (Tabla 1). Estas características aseguran que un biomarcador molecular en epilepsia sea útil tanto para el diagnóstico como para la monitorización y la personalización de los tratamientos, mejorando el manejo clínico de los pacientes con esta enfermedad [2,3].

Tabla 1. Criterios de los biomarcadores moleculares en epilepsia para que se consideren adecuados y fiables.

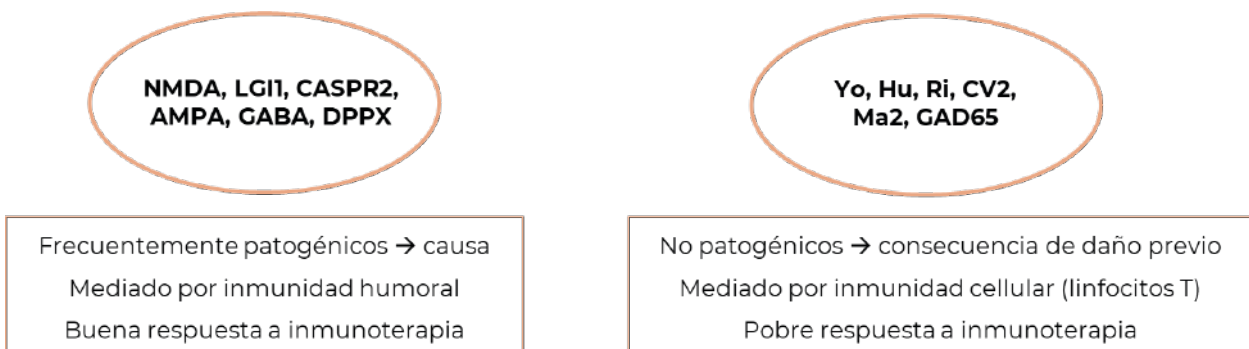
Criterio	Definición
Especificidad	Deben ser representativos de la epilepsia, no relacionándose con otras condiciones neurológicas o trastornos similares
Sensibilidad	Deben ser capaces de detectar la epilepsia en sus diferentes formas, incluso en etapas tempranas, y reflejar su presencia
Reproducibilidad	Deben ser medibles de manera consistente en diferentes laboratorios, equipos y condiciones
Correlación con los síntomas	Deben correlacionarse con las manifestaciones clínicas de la epilepsia, como la frecuencia de las crisis, su severidad o el tipo de crisis
Relación con la respuesta al tratamiento	Capaces de predecir, monitorizar o reflejar la respuesta a los tratamientos
Accesibilidad y coste	Fáciles de medir y accesibles, además de ser coste-efectivos
Seguridad	Seguros, no invasivos o mínimamente invasivos

Evidencia	Nivel
En epilepsia, un biomarcador es adecuado y fiable cuando está bien medido, validado y, sobre todo, añade información que cambia y mejora el manejo clínico individual (diagnóstico, pronóstico, monitorización y elección de terapias)	III-IV

Pregunta 12.2. En adultos con epilepsia focal de etiología desconocida ¿La determinación de anticuerpos neurogliales es útil para el diagnóstico de epilepsia de base autoinmune?

Los anticuerpos neurogliales son considerados un tipo de biomarcador molecular clave para el estudio de las epilepsias autoinmunes. Estos anticuerpos están dirigidos contra proteínas neuronales o gliales, e interfieren directamente con la función sináptica, alterando la excitabilidad neuronal y favoreciendo crisis epilépticas. Hay que diferenciar dos tipos de anticuerpos, los dirigidos contra los antígenos de la superficie neuronal, con un rol patogénico y, por tanto, causantes de la enfermedad, y los dirigidos contra antígenos intracelulares, que no son considerados directamente patogénicos y parecen reflejar un daño mediado por inmunidad celular. Por tanto, su identificación no solo es imprescindible para confirmar el diagnóstico de la mayoría de estas epilepsias, sino que también reflejan los mecanismos inmunológicos epileptogénicos subyacentes, lo que conlleva implicaciones pronósticas, de respuesta al tratamiento, y en algunos casos, incluso oncológicas [4-7] (Figura 2).

Figura 2. Anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales de superficie e intracelulares



Sin embargo, la solicitud de anticuerpos neuronales no debe realizarse de forma indiscriminada en todos los pacientes con epilepsia. Para identificar aquellos con mayor probabilidad de presentar una epilepsia de etiología autoinmune y orientar adecuadamente el uso de estas pruebas diagnósticas, se han desarrollado escalas de riesgo basadas en datos clínicos y paraclínicos. Entre ellas destacan el **Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE2) score** [8], diseñado para detectar pacientes con características compatibles con una encefalitis autoinmune (EA), y el **Antibodies Contributing to Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) score** [10], enfocado en pacientes con epilepsia sin otros síntomas o signos aparentes de EA, las denominadas epilepsias asociadas a encefalitis-autoinmune (EAEA). Además de facilitar la selección de pacientes candidatos a estudios inmunológicos, estas escalas **buscan favorecer un diagnóstico temprano y la instauración temprana de tratamiento inmunomodulador**, lo cual puede ser determinante para mejorar el pronóstico funcional y reducir el riesgo de refractariedad [4-11].

Estos anticuerpos generalmente son identificados en LCR, aunque en ocasiones, tan solo son objetivables en suero. Sobre todo, en este último escenario, es imprescindible tener en cuenta la técnica de laboratorio utilizada, dado que siempre se recomienda confirmar la presencia de estos anticuerpos en un centro de referencia, y mediante dos técnicas independientes, principalmente inmunofluorescencia en tejido animal, seguido de ensayos sobre células transfectadas o Western Blot/Immunoblot, según la naturaleza del anticuerpo.

Evidencia	Nivel
En adultos con epilepsia focal de etiología desconocida, la determinación de anticuerpos neuronales/neurogliales es útil para apoyar el diagnóstico de epilepsia de base autoinmune cuando se aplica de forma selectiva en pacientes con características clínicas sugestivas	II-III

Pregunta 12.3. En pacientes con epilepsia, ¿la medición de biomarcadores moleculares de inflamación distintos de los anticuerpos neurogliales, tiene valor potencial como biomarcador diagnóstico o pronóstico?

En la última década, numerosos estudios se han centrado en la identificación de biomarcadores moleculares inflamatorios involucrados en los mecanismos de epileptogénesis de diferentes tipos de epilepsia, especialmente en epilepsias refractarias o de origen inmunológico. Entre estas moléculas, destacan las citoquinas y quimioquinas inflamatorias, factores del complemento, u otras moléculas inflamatorias (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios analizando biomarcadores moleculares de inflamación más significativos.

Estudio	Biomarcador	Tamaño muestral	Nivel de evidencia
Choudhary et al.	Citoquinas (IL-6, TNF alfa, IFN alfa)	35/30 (controles)	IV
Sarangi et al.	TNF- α , IL-1 β , IL-6, HMGB1	129 (casos)/ 52 (controles)	IV
Panina et al.	BDNF, TNF α , HMGB1	166 (casos)/203 (controles)	IV
Jimenez et al.	IL-6, IL-8, IL-10, IL-1b, MIP-1a, CCL2	64 (casos): 34 FIRES y 30 NORSE	IV
Zhang et al.	IL-1 β , IL-7, IL-12, IL-17, CX3CL1, ITAC	60 (casos)/ 29 (controles)	IV
Labh et al.	CCL2, IL-1 β	40 (casos)/ 40 (controles)	IV
Choi et al.	IL-1 β	115 casos / 10 controles desmielinizantes / 146 controles	IV
Kamasak et al	IL-1 β , IL-1R1, TNF- α	28 DRE / 27 epilepsia no DRE / 27 controles	IV
Milano et al.	CCL2, CCL3, IL-8	25 DRE / 22 epilepsia no DRE / 25 controles	IV
Kocatürk	IL-10, IFN γ	27 DRE / 30 responsive epilepsy / 32 controls	IV

DRE: Drug Resistant Epilepsy

Una reciente revisión sistemática encontró un total de 18 estudios de casos y controles, 2 series de casos y 1 estudio prospectivo que evaluaban los principales biomarcadores moleculares encontrados en la literatura, encontrando evidencias aceptables para cinco biomarcadores: TNF- α y algunos de sus receptores solubles (sTNFr2), HMGB1, TLR-4, CCL2 e IL-33 [12].

Dada la gran heterogeneidad de estos biomarcadores y la dificultad para encontrar una sola molécula con suficiente capacidad discriminativa, algunos grupos de investigación han intentado desarrollar índices compuestos relacionados con características específicas, como, por ejemplo, la refractariedad [13].

Sin embargo, aunque estos biomarcadores moleculares se consideran prometedores para mejorar nuestro conocimiento de los mecanismos inmunológicos involucrados en la epileptogénesis, y como futuras dianas terapéuticas, actualmente ninguna de estas moléculas ha sido validada en práctica clínica habitual. Los estudios actuales presentan grandes limitaciones ligadas principalmente a su diseño retrospectivo, y a la gran heterogeneidad de las características demográficas y clínicas de los pacientes, o a la etiología de su epilepsia, pero también en cuanto a las técnicas de identificación de estas moléculas. Además, el estudio de la dinámica de estas moléculas representa un desafío significativo, principalmente debido a su naturaleza altamente variable y transitoria. Las concentraciones de estas moléculas fluctúan rápidamente en cuestión de horas o días, lo que dificulta la comprensión de su rol en la epileptogénesis. Por último, sus niveles están fuertemente influenciados por factores externos como infecciones, diferentes tratamientos, u otras comorbilidades, lo que dificulta aún más la interpretación de sus resultados.

Evidencia	Nivel
Los biomarcadores inflamatorios no basados en anticuerpos (citoquinas, quimioquinas, HMGB1, TLR4, TNF-, CCL2, IL-33, entre otros) muestran asociación consistente con epileptogénesis y epilepsia farmacorresistente y son candidatos prometedores como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de neuroinflamación en epilepsia	III-IV

Pregunta 12.4. ¿Qué biomarcadores de daño neuroglial existen en epilepsia?

Numerosos estudios han investigado el rol de diferentes biomarcadores de daño neuronal, astrocitario y/o de oligodendrocitos en diferentes tipos de epilepsia, tanto para diagnóstico como para monitorización de enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios analizando biomarcadores moleculares de daño neuroglial.

Estudio	Biomarcador	Tamaño muestral	Nivel de evidencia
Wang et al.	NSE, S-100B, CRP, VEGF, GFAP	57 (casos)/ 30 (controles)	IV
Elhady et al.	GFAP	30 (casos)/ 30 (controles)	IV
Tikhonova et al.	BDNF, NSE, S100B	44 (casos)	IV
Balthazard et al.	NFL, GFAP, citoquinas	46 (casos)/ 26 (controles)	IV
Aksoy et al.	GFAP, S100B	35 DRE / 18 no DRE / 16 controles	IV
Giovannini et al 2022	NfL, S100B	30 SE / 30 DRE / 30 controles	IV
Hanin et al. Journal of N	NSE, 100B	82 SE / 56 DRE / 36 controles	IV
Nass et al. 2020	S100	28 con epilepsia	IV
Nass et al 2021	NFL, GFAP, Tau	20 con epilepsia	IV

DRE: Drug Resistant Epilepsy; SE: Status epilepticus.

Entre ellos destacan los neurofilamentos de cadena ligera (NfL), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la proteína S100B, y la enolasa neuronal específica (NSE).

Los neurofilamentos se expresan, sobre todo, en los axones mielinizados de las neuronas, y su parte ligera (NfL) [14], se libera a la sangre cuando existe daño neuroaxonal, al igual que NSE; por el contrario, GFAP y S100B reflejan activación y daño astrocitario, y por tanto, de barrera hematoencefálica. Se trata de biomarcadores muy sensibles y fácilmente objetivables en LCR, mientras que su identificación en suero es limitada. Sin embargo, se trata de biomarcadores altamente inespecíficos, dado que reflejan daño celular pero no la etiología, y sus niveles son fácilmente influenciados por factores externos. En epilepsia se han intentado utilizar para medir el daño neuroglial provocado de forma directa por las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia farmacorresistente [15] o en EAEA [15], así como en status epileptico. Sus niveles séricos parecen estar elevados en este tipo de pacientes en comparación con controles sanos, o pacientes con epilepsia controlada, y pueden estar correlacionadas con la gravedad del status epiléptico. Sin embargo, su aplicación en práctica clínica habitual se ve limitada por el diseño de los estudios actuales, así como su heterogeneidad en cuanto a variables clínicas, paraclínicas, timing del muestreo y otros factores, lo que limita su interpretación [15].

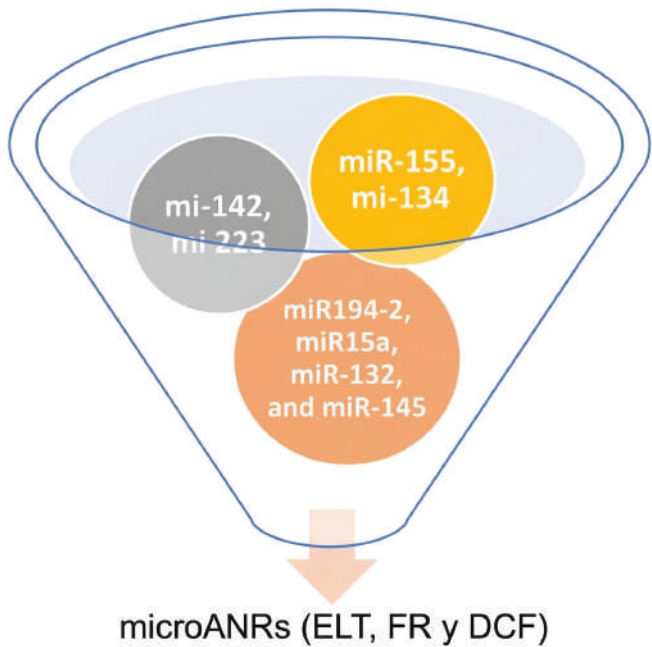
Evidencia	Nivel
Biomarcadores de daño neuroglial como NfL, GFAP, S100B y NSE son candidatos prometedores para el diagnóstico diferencial y el pronóstico en epilepsia	IV

Pregunta 12.5. ¿Son los microARN un biomarcador útil en epilepsia?

Los microARNs (miARNs) son pequeños fragmentos de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. Su papel en el cerebro con epilepsia los convierte en prometedoras dianas terapéuticas y potenciales biomarcadores no invasivos. La expresión anómala de los miARNs se asocia con diversos procesos fisiopatológicos, como la neurodegeneración y la excitabilidad neuronal, desempeñando un papel clave en la epileptogénesis [18].

Se han publicado varios estudios en los últimos años, tanto en niños como en adultos, en los que se analizan numerosos subtipos de miARNs en sangre de pacientes con epilepsia (Figura 3), sobre todo en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) farmacorresistente [19,20], que apuestan por la utilidad de estos en el diagnóstico de la epilepsia y la predicción de la respuesta de los pacientes a los medicamentos anticrisis y a la cirugía resectiva [21,22] y, por tanto, de su pronóstico. En una revisión sistemática sobre miARNs en ELT publicada en 2024 [23,24], concluyen que tienen un gran potencial en el diagnóstico no invasivo y temprano, además de circular de forma estable y abundante en el plasma sanguíneo. Sin embargo, aún no se ha determinado si los c-miRNAs circulantes provienen del cerebro, necesitando más estudios para entender su origen.

Figura 3. Subtipos de microARNs con un papel importante en distintos tipos de epilepsia.



Evidencia	Nivel
Los microARN cumplen criterios biológicos de buen biomarcador y múltiples estudios muestran alto potencial diagnóstico y pronóstico, pero la evidencia es todavía de tipo observacional, con paneles heterogéneos y poca validación multicéntrica	IV

Recomendaciones	Grado
Recomendamos la determinación de anticuerpos neuronales/neurogliales en epilepsia focal de etiología desconocida, particularmente si existe farmacorresistencia y/o características clínicas, de neuroimagen o antecedentes que incrementen la sospecha de etiología autoinmune	C
Se recomienda que la determinación de anticuerpos neuronales/neurogliales se realice en laboratorios de referencia (muestras pareadas de suero y líquido cefalorraquídeo si es posible) para optimizar la sensibilidad, la especificidad y la interpretación clínica	R-SAdE
Los biomarcadores distintos de los anticuerpos neurogliales son prometedores para diagnóstico y pronóstico de la epilepsia, pero su aplicación debe restringirse hoy al ámbito de la investigación y a centros especializados	R- SAdE

<

>

BIBLIOGRAFÍA

1. Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, Dudek FE, Bertram EH 3rd, Cole AJ, Moshé SL, Wiebe S, Jensen FE, Mody I, Nehlig A, Vezzani A. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013 Aug;54 Suppl 4(0 4):61-9. doi: 10.1111/epi.12299. PMID: 23909854; PMCID: PMC4131763.
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
3. FDA Biomarker Definition. [(accessed on 7 November 2021)]; Available online: <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification#what-is>.
4. Steriade, C.; Britton, J.; Dale, R.C.; Gadot, A.; Irani, S.R.; Linnoila, J.; McKeon, A.; Shao, X.-Q.; Venegas, V.; Bien, C.G.; et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* 2020, 61, 1341–1351. doi: 10.1111/epi.16571.
5. Kuehn, J.C.; Meschede, C.; Helmstaedter, C.; Surges, R.; von Wrede, R.; Hattingen, E.; Vatter, H.; Elger, C.E.; Schoch, S.; Becker, A.J.; et al. Adult-onset temporal lobe epilepsy suspicious for autoimmune pathogenesis: Autoantibody prevalence and clinical correlates. *PLoS ONE* 2020, 15, e0241289. doi: 10.1371/journal.pone.0241289.
6. Zhang, W.; Bu, H.; Li, Y.; Han, X.; He, J.; Jia, L.; Wang, W. Development and validation of a predictive model for the diagnosis of neural antibody-mediated epilepsy/ seizure in patients with new-onset seizure or established epilepsy. *Seizure* 2020, 83, 5–12. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.032.
7. Cabezudo-García, P.; Mena-Vázquez, N.; Ciano-Petersen, N.L.; García-Martín, G.; Estivill-Torrús, G.; Serrano-Castro, P.J. Prevalence of neural autoantibodies in epilepsy of unknown etiology: Systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*. 2021, 11, 392. doi: 10.3390/brainsci11030392.
8. Dubey, D.; Pittock, S.J.; McKeon, A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia* 2019, 60, 367–369. doi: 10.1111/epi.14649.
9. Li, Y.; Tymchuk, S.; Barry, J.; Muppidi, S.; Le, S. Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2021, 62, 720–728. doi: 10.1111/epi.16820.
10. de Bruijn, M.A.A.M.; Bastiaansen, A.E.M.; Mojzisova, H.; van Sonderen, A.; Thijs, R.D.; Majoie, M.J.M.; Rouhl, R.P.W.; van Coevorden-Hameete, M.H.; de Vries, J.M.; Lopetegi, A.M.; et al. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score. *Ann. Neurol*. 2021, 89, 698–710. doi: 10.1002/ana.26013.
11. Dubey, D.; Alqallaf, A.; Hays, R.; Freeman, M.; Chen, K.; Ding, K.; Agostini, M.; Vernino, S. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol*. 2017, 74, 397–402. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5429.
12. Aguilar-Castillo MJ, Cabezudo-García P, García-Martín G, Lopez-Moreno Y, Estivill-Torrús G, Ciano-Petersen NL, Oliver-Martos B, Narváez-Pelaez M, Serrano-Castro PJ. A Systematic Review of the Predictive and Diagnostic Uses of Neuroinflammation Biomarkers for Epileptogenesis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 12;25(12):6488. doi: 10.3390/ijms25126488.
13. Aguilar-Castillo MJ, Estivill-Torrús G, García-Martín G, Cabezudo-García P, López-Moreno Y, Ortega-Pinazo J, Ramírez-García T, Ciano-Petersen NL, Serrano-Castro PJ. Inflammatory Drug-Resistant Epilepsy Index (IDREI) as a Molecular Compound Biomarker in Focal Epilepsies. *Biomolecules*. 2025 Jun 22;15(7):914. doi: 10.3390/biom15070914.
14. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017; 9(4):a018309. doi: 10.1101/cshperspect.a018309.

15. Dargvainiene J, Sahaf S, Franzenburg J, Matthies I, Leypoldt F, Wandinger KP, Baysal L, Markewitz R, Kuhlenbäumer G, Margraf NG. Neurofilament light (NfL) concentrations in patients with epilepsy with recurrent isolated seizures: Insights from a clinical cohort study. *Seizure*. 2024 Oct;121:91-94. doi: 10.1016/j.seizure.2024.08.006.
16. Nass RD, Akgün K, Dague KO, Elger CE, Reichmann H, Ziemssen T, Surges R. CSF and Serum Biomarkers of Cerebral Damage in Autoimmune Epilepsy. *Front Neurol*. 2021 Apr 16;12:647428. doi: 10.3389/fneur.2021.647428.
17. Giovannini G, Bedin R, Ferraro D, Vaudano AE, Mandrioli J, Meletti S. Serum neurofilament light as biomarker of seizure-related neuronal injury in status epilepticus. *Epilepsia*. 2022 Jan;63(1):e23-e29. doi: 10.1111/epi.17132.
18. Wang J., Zhao J. MicroRNA Dysregulation in Epilepsy: From Pathogenetic Involvement to Diagnostic Biomarker and Therapeutic Agent Development. *Front. Mol. Neurosci*. 2021;14:650372. doi: 10.3389/fnmol.2021.650372.
19. Bertoli G, Fortunato F, Cava C, Manna I, Gallivanone F, Labate A, Panio A, Porro D, Gambardella A. Serum MicroRNAs as Predictors of Diagnosis and Drug-resistance in Temporal Lobe Epilepsy: A Preliminary Study. *Curr Neuroparmacol*. 2024;22(14):2422-2432. doi: 10.2174/1570159X22666240516145823.
20. De Benedittis S., Fortunato F, Cava C., Gallivanone F, Iaccino E., Caligiuri M.E., Castiglioni I., Bertoli G., Manna I., Labate A., et al. Circulating MicroRNA: The Potential Novel Diagnostic Biomarkers to Predict Drug Resistance in Temporal Lobe Epilepsy, a Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:702. doi: 10.3390/ijms22020702.
21. Ioriatti ES, Cirino MLA, Lizarte Neto FS, Velasco TR, Sakamoto AC, Freitas-Lima P, Tirapelli DPC, Carlotti CG Jr. Expression of circulating microRNAs as predictors of diagnosis and surgical outcome in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2020 Oct;166:106373. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106373.
22. Li X, Gao Z, Ma ML, Li L, Guo S. Identification of serum miR-378 and miR-575 as diagnostic indicators and predicting surgical prognosis in human epilepsy. *J Med Biochem*. 2022 Apr 8;41(2):184-190. doi: 10.5937/jomb0-32988.
23. Guarnieri L, Amodio N, Bosco F, Carpi S, Tallarico M, Gallelli L, Rania V, Citraro R, Leo A, De Sarro G. Circulating miRNAs as Novel Clinical Biomarkers in Temporal Lobe Epilepsy. *Noncoding RNA*. 2024 Mar 17;10(2):18. doi: 10.3390/ncrna10020018.
24. Chen SD, Pan HY, Huang JB, Liu XP, Li JH, Ho CJ, Tsai MH, Yang JL, Chen SF, Chen NC, Chuang YC. Circulating MicroRNAs from Serum Exosomes May Serve as a Putative Biomarker in the Diagnosis and Treatment of Patients with Focal Cortical Dysplasia. *Cells*. 2020 Aug 10;9(8):1867. doi: 10.3390/cells9081867.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

13

Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica en cirugía de la epilepsia

AUTORES:

- Teresa Escobar Delgado
- José David Herrera García

REVISORES:

- Vicente Villanueva Haba
- Jesús Ruiz Giménez

Pregunta 13.1.- ¿Cuándo y por qué hay que plantear una intervención quirúrgica en pacientes con epilepsia?

El motivo de plantear una intervención quirúrgica en un paciente con epilepsia viene dado por la mayor probabilidad de control de CE en ciertos casos. Un estudio randomizado concluyó en 2001 una mayor eficacia del tratamiento quirúrgico frente al médico en pacientes con epilepsia refractaria de lóbulo temporal (ERLT) medida en términos de reducción de CE con afectación del nivel de consciencia en el plazo de un año [1]

No existe un criterio estandarizado en cuanto al momento idóneo para plantear dicho tratamiento quirúrgico. Una revisión sistemática de 2016 [2] determinó que lo más extendido era tener en cuenta la refractariedad a dos fármacos anticrisis, la frecuencia de crisis (al menos 1/mes) y la duración de la epilepsia (más de 1 año). Un estudio Delphi llevado a cabo por la Comisión de Tratamiento Quirúrgico de la ILAE y publicado en 2022 [3] concluyó que había que ofrecer esta posibilidad a todos los pacientes con epilepsia de hasta 70 años en cuanto se cumplieran criterios de epilepsia refractaria (ver capítulo 31) y siempre que fueran colaboradores, independientemente de otros factores (duración de la enfermedad, tipo de CE y de epilepsia incluyendo encefalopatías, localización del foco epiléptico, sexo, estatus social y comorbilidades). No obstante, el resultado quirúrgico no depende de la edad, aunque los mayores de 50 años presentan más tasa de complicaciones, por lo que la indicación debe ser valorada de forma individual [4]. En el estudio Delphi descrito [3] se especifica que la indicación quirúrgica debe valorarse también en pacientes libres de CE si la causa de ellas es una lesión en corteza no elocuente. Se recoge como contraindicación el abuso activo de sustancias que impliquen que el paciente no va a colaborar en el proceso.

En cuanto al momento de la cirugía y la importancia de plantearla lo antes posible, conviene tener en cuenta varios factores. En primer lugar, los efectos deletéreos de la epilepsia refractaria sobre otras funciones cerebrales a largo plazo [5], aumentando la comorbilidad no solucionable con cirugía. Esto se relaciona con la persistencia de epileptogénesis, que modifica redes neuronales y empeora la afectación cognitiva, psiquiátrica, etc (ver capítulo 1), también con el efecto crónico de los fármacos anticrisis. En segundo lugar, la repetición de CE supone un riesgo acumulado de accidentes, SUDEP, etc [5]. Por último y según reflejó un metaanálisis de 2019 [6], el retraso del tratamiento quirúrgico empeora su resultado en cuanto a libertad de CE. Basándose en estos supuestos, hay algunos grupos que proponen el planteamiento de cirugía de pacientes aún no refractarios en casos seleccionados [7].

Es importante destacar que muchos de los pacientes valorados por epilepsia refractaria no terminan en cirugía, independientemente de las contraindicaciones recogidas en [3], ya mencionadas. En ocasiones se diagnostica una falsa refractariedad relacionada con un diagnóstico y tratamiento incorrectos (eventos paroxísticos no epilépticos, incorrecta clasificación de la epilepsia). Otras veces la cirugía con fines curativos no es factible y es preciso plantear procedimientos paliativos. Por último, en ocasiones es el paciente o familia quienes se niegan a continuar con el estudio o bien rechazan la cirugía [8].

Evidencias	Nivel
El tratamiento quirúrgico ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento médico en términos de disminución de CE con alteración de consciencia en pacientes con ERLT	I
El retraso del tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria empeora su resultado en cuanto a libertad de crisis	III
Debe ofrecerse una evaluación prequirúrgica a todo paciente con epilepsia refractaria hasta 70 años con independencia de otros factores (tipo de CE y epilepsia, duración, localización de la lesión, sexo, estatus social y comorbilidad), no considerándose la edad una contraindicación absoluta	III

Pregunta 13.2.- ¿Qué profesionales debe integrar como mínimo el equipo multidisciplinar para una correcta realización de la evaluación prequirúrgica (EPqx)?

A pesar de la extensa evidencia publicada en cirugía de epilepsia, sigue existiendo una importante ausencia de datos relevantes a cerca de los requisitos mínimos sobre los integrantes de los equipos que deben abordar la evaluación prequirúrgica. La Asociación Nacional de Centros de Epilepsia de Estados Unidos (NAEC en inglés) ha publicado en 2024 una guía realizada a partir de un proceso que incorpora tanto la evidencia disponible (197 artículos) como la opinión de expertos (41 panelistas). En ella se recoge como recomendación que todos los centros que realizan cirugía de epilepsia deben tener un equipo que incluya epileptólogos, neurólogos con formación especializada en técnicas de electroencefalografía, neurocirujanos con formación especializada y experiencia en cirugía de epilepsia, neuropsicólogos, neurorradiólogos, psiquiatras, técnicos de EEG, enfermeros, anestesiólogos y administrativos [9].

Es recomendable que todo el trabajo realizado por los diferentes agentes se integre en forma de reunión o conferencia multidisciplinar en la que se presente de manera estructurada la historia clínica del paciente, los hallazgos tanto intercríticos como críticos del Video-EEG, la neuroimagen tanto estructural como funcional, y la evaluación neuropsicológica y psiquiátrica si procede; y que tras la discusión oportuna se extraiga una hipótesis diagnóstica orientada hacia definición de una Zona Epileptogénica (ZE) y una indicación quirúrgica [9,10].

Evidencia	Nivel
La evaluación prequirúrgica debe ser realizada por un equipo multidisciplinar que incluya como mínimo neurólogos especializados en epileptología (con formación en Video-EEG), especialistas en electroencefalografía, especialistas en neuroimagen, neuropsicólogos, neuropsiquiatras y neurocirujanos con formación específica en cirugía de epilepsia	IV

Pregunta 13.3.- ¿En qué consiste la evaluación prequirúrgica (EPqx) realizada a pacientes con epilepsia refractaria y de qué fases consta?

Tal y como reflejan Trinka et al en su revisión de 2024 [11], esta evaluación “tiene como objetivo definir las posibilidades que un paciente tiene de quedar libre de crisis mediante un acto quirúrgico, así como el riesgo de que éste le produzca algún déficit neurológico previamente no presente”. En base a ambos factores se decidirá si indicar o no la cirugía.

Para determinar lo anterior es necesario definir el tipo de epilepsia del paciente y, en caso de ser ésta focal, identificar una serie de “zonas” (las llamadas sintomática, irritativa, de inicio de crisis, de déficit funcional, de córtex elocuente y epileptógena) y una lesión epileptógena. En la figura 13.1 se puede ver una descripción de las mismas según la clásica revisión de Rosenow y Lüders [12]. Aunque se asume que dichas zonas no necesariamente corresponden con un área cortical concreta, sino con una red epileptógena más o menos localizada, en la práctica se continúa hablando de las clásicas “zonas”. Su localización va a permitir estimar tanto la probabilidad de libertad de crisis tras cirugía como el riesgo de dañar zonas elocuentes. Para identificarlas de forma congruente existen diversas pruebas que, según se necesiten, se van realizando de forma escalonada en complejidad y riesgo. Distinguimos así un primer estudio no invasivo con dos fases (fase 1a y fase 1b) y un estudio invasivo o fase 2 (figura 13.2 y figura 13.3).

Evidencia	Nivel
La evaluación prequirúrgica tiene como objetivos determinar la posibilidad de libertad de CE mediante un procedimiento quirúrgico y el riesgo de daño permanente durante el mismo	IV

FIGURA 13.1. Zonas corticales a estudio en estudio prequirúrgico de epilepsia [12]
(MVEEG: monitorización vídeo EEG, RMf: RM funcional; tW: test de Wada).

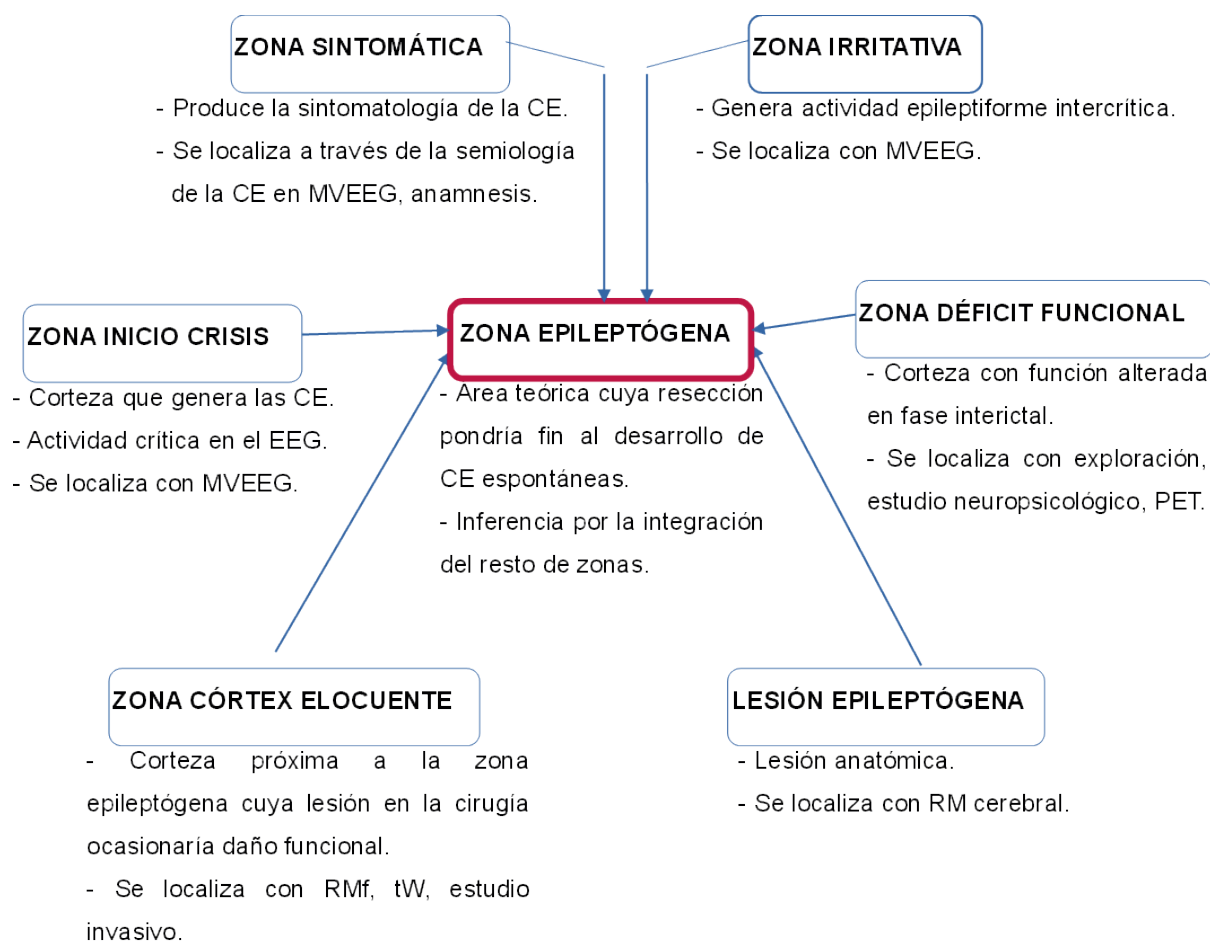


FIGURA 13.2. Fases del estudio prequirúrgico de epilepsia [modificado de [11]
(C: crítico; IC: intercrítico; ZE zona epileptógena; SEEG: estereoEEG).

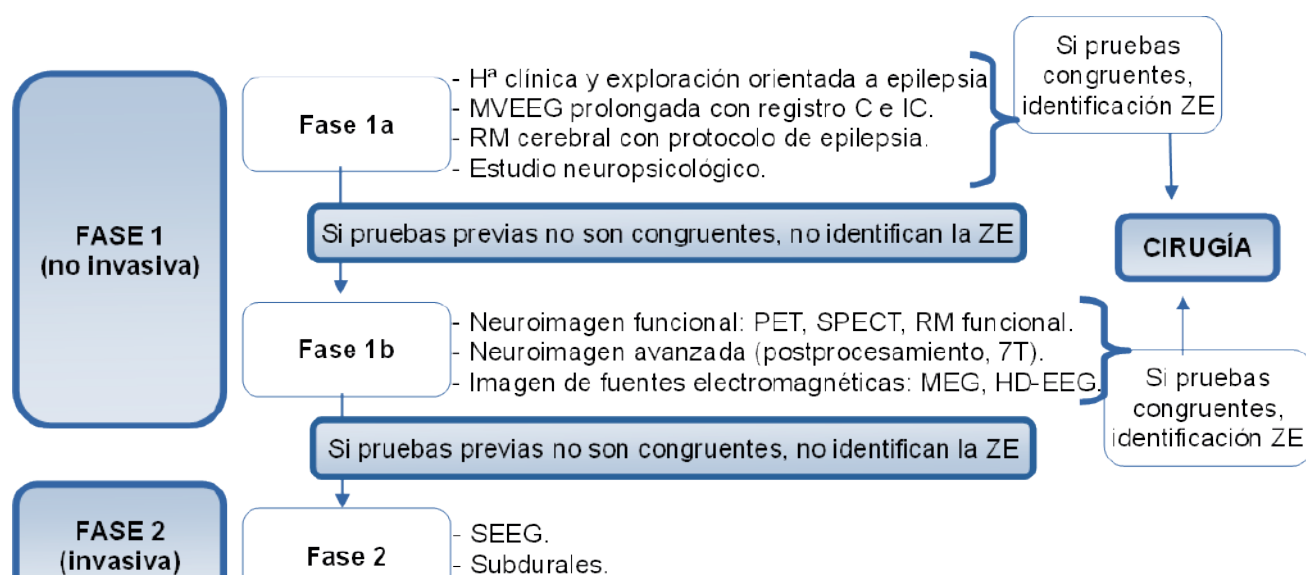
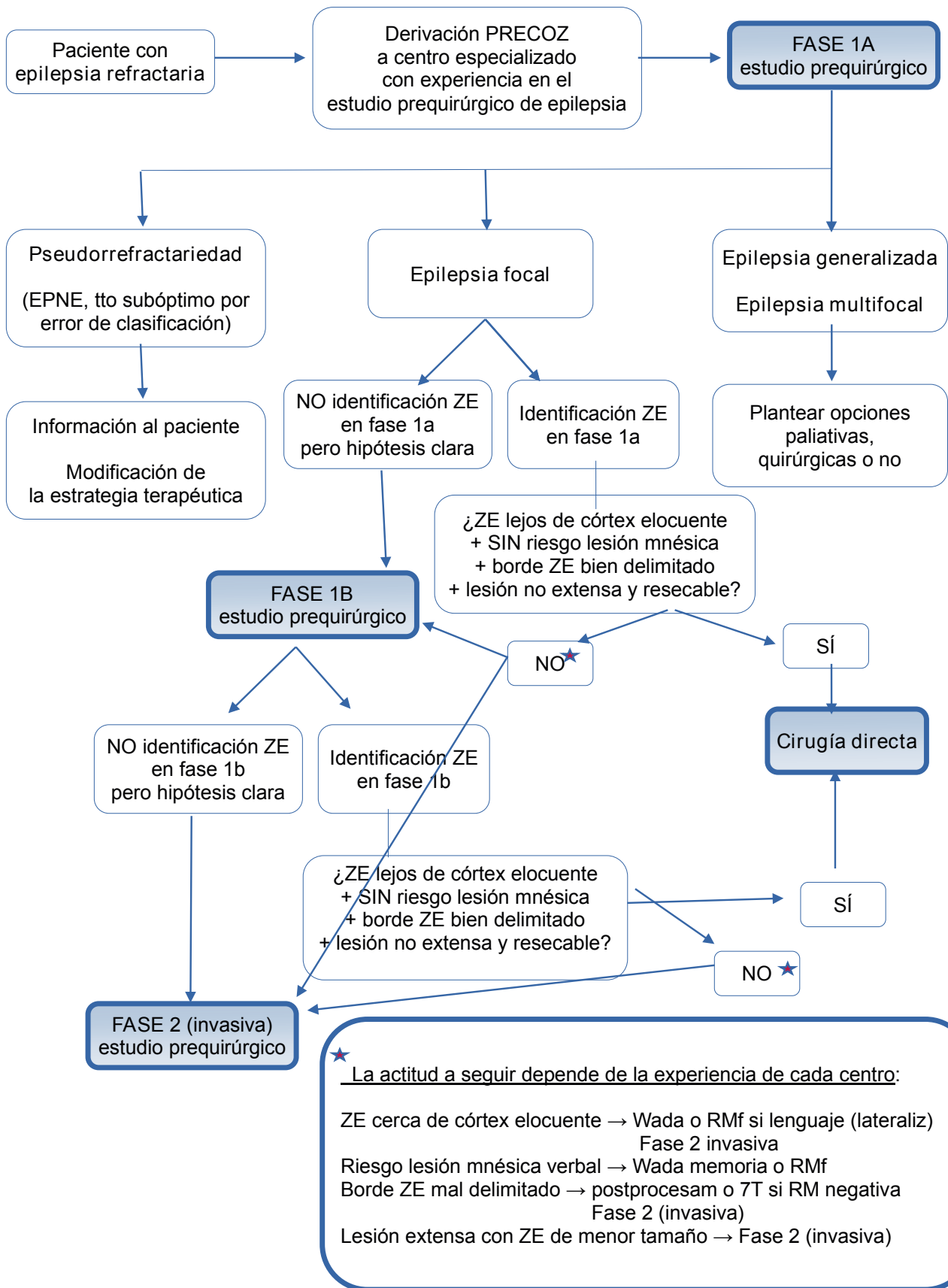


FIGURA 13.3. Algoritmo general aproximado del estudio prequirúrgico de epilepsia.



Pregunta 13.4.- ¿Qué pruebas debe incluir la EPqx no invasiva inicial (fase 1a)?

Las pruebas mínimas (fase 1a) que debe incluir un EPqx son una historia clínica detallada, una monitorización vídeo electroencefalográfica (MVEEG) con registro crítico e intercrítico, una resonancia magnética (RM) cerebral con protocolo específico de epilepsia y un estudio neuropsicológico (ver Tabla 13.1). A continuación, se resume la evidencia en cuanto a la utilidad de cada una de ellas según la revisión sistemática de Trinka et al de 2024 [11]. Se pueden consultar los protocolos recomendados para la realización de las mismas en el capítulo correspondiente a cada una. Aunque no aporta datos localizadores de la ZE ni contraindica la cirugía de manera formal en caso de hallazgo patológico, cada vez es más frecuente plantear estudios genéticos como parte de la evaluación holística de una epilepsia refractaria si existen indicios de patología genética.

Una historia clínica detallada orientada a epilepsia es, normalmente, la primera acción en un centro especializado en epilepsia refractaria. Permite el diagnóstico de un posible síndrome epiléptico, así como una primera aproximación a la etiología de la epilepsia (detección de factores de riesgo de diferentes etiologías e indicios de posible patología genética involucrada). Supone una descripción detallada de los tipos de CE, por lo que es imprescindible una descripción precisa de los eventos precríticos (auras), críticos y postcríticos que pueden ayudar en la localización y lateralización. Confirma el diagnóstico de refractariedad. Permite una primera hipótesis de localización de zona de inicio de las CE que ayudará a orientar el resto de pruebas. La exploración física ayuda a detectar la zona de déficit funcional.

La MVEEG forma parte de todo estudio prequirúrgico básico, con un fuerte nivel de recomendación por parte de los expertos según un estudio Delphi llevado a cabo por la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) y la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) [13]. Ofrece información específica sobre la zona sintomática (semiología de las crisis), irritativa (actividad epileptiforme intercrítica) y de inicio de la crisis (actividad epileptiforme crítica) [12]. Según un metaanálisis, la sensibilidad y especificidad de la MVEEG para detectar la ZE es del 0'70 y 0'40, respectivamente (0'85 y 0'19 en las epilepsias lesionales del lóbulo temporal, 0'47 y 0'35 en las extratemporales) [11].

La utilidad de la RM cerebral es visualizar una posible lesión epileptógena. Aunque no siempre coincide con la ZE (zona a resear para lograr la libertad de crisis), su identificación permite clasificar la epilepsia como lesional y mejorar así el resultado quirúrgico [14]. La ratio de detección de lesiones en RM depende del protocolo utilizado (ver recomendaciones de la ILAE en capítulo 8) y mejora cuando la prueba es valorada por un neurorradiólogo experto. Un metaanálisis realizado por la ILAE en 2022 [15] sitúa dicha ratio en el 83% para epilepsias del lóbulo temporal o ELT (90% si la lesión es una esclerosis hipocampal) utilizando el protocolo recomendado. Las técnicas de postprocesamiento (ver capítulo 8), aunque teóricamente pertenecen a la fase Ib, son utilizadas de rutina en muchos centros para mejorar el rendimiento en casos de RM negativa.

El estudio neuropsicológico tiene varias funciones. Por un lado, ayuda a delinear la zona de déficit funcional junto a la exploración clínica. Por otro, establece una línea cognitiva basal previa a la cirugía y ayuda a predecir el posible déficit tras la misma [16]. La ya citada revisión sistemática llevada a cabo por Trinka et al en 2024 [11] pone de manifiesto la falta de estudios que analicen la utilidad de dicho estudio neuropsicológico.

Evidencias	Nivel
El estudio básico y mínimo (fase 1a) de toda epilepsia refractaria debe estar constituido por una historia clínica orientada a epilepsia, MVEEG con registro crítico e intercrítico, RM cerebral con protocolo de epilepsia y estudio neuropsicológico	IV
Tanto la MVEEG como la RM cerebral resultan útiles en la detección de la ZE	III

TABLA 13.1. Pruebas en EPqx fase 1a [11] (MVEEG; monitorización vídeoEEG; Act epileptiform: actividad epileptiforme; C: crítica; IC; intercrítica; CE: crisis epiléptica); ELT: epilepsia de lóbulo temporal; EexT: epilepsia extratemporal).

Pruebas obligatorias	Historia clínica Exploración	MVEEG prolongada	RM cerebral	Estudio neuro-psicológico
Qué estudia	Tipo de epilepsia / sd. epiléptico	Tipo de epilepsia / sd. epiléptico		Zona déficit funcional
	Zona déficit funcional	Act epileptform IC ⇒ zona irritativa	Lesión epileptógena	Situación cognitiva basal prequirúrgica y control postquirúrgico
	Semiología CE ⇒ zona sintomática	Act. epileptform C ⇒ zona inicio CE		Ayuda a predecir déficit postquirúrgico
		Semiología CE ⇒ zona sintomática		
Protocolo	No estandarizado	Estandarizado	Estandarizado	No estandarizado
Evidencia de su utilidad	Ningún estudio realizado	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos	Ningún estudio realizado
Sensibilidad/especificidad en la detección de la zona que estudia	Sin datos	<u>- Global con RM+:</u> Sensibilidad: 0,70 Especificidad: 0,40 <u>- ELT lesionales:</u> Sensibilidad: 0,85 Especificidad: 0,19 <u>- EExT lesionales:</u> Sensibilidad: 0,47 Especificidad: 0,35	Ratio detección de lesiones del 83% en ELT (90% si esclerosis hipocampal)	Sin datos

Pregunta 13.5.- ¿Cuándo es necesario complementar la EPqx inicial con otras pruebas no invasivas (fase 1b de EPqx no invasiva)?

En aquellos casos en que los resultados de las pruebas básicas (fase 1a) sean congruentes y capaces de definir con precisión la ZE, se podría proponer al paciente una cirugía directa (figura 13.3). Sin embargo, cuando existe discrepancia entre las diferentes pruebas es preciso ampliar el estudio no invasivo con pruebas adicionales (fase 1b del estudio no invasivo). Las pruebas incluidas aquí y descritas brevemente a continuación están menos estandarizadas y su uso depende de la disponibilidad y experiencia de cada grupo (Tabla 13.2).

En cuanto a la neuroimagen funcional, la FDG-PET intercrítica ha demostrado ser útil para detectar la zona de déficit funcional, la cual se muestra como hipometabólica. Su utilidad dentro de la evaluación prequirúrgica se apoya en evidencia científica clara [17,18] (ver detalles en capítulo 9) y es máxima en los casos de RM negativa (sin detección de lesión o con lesión inespecífica / no concordante con el resto de pruebas de la fase 1a) y en las epilepsias extratemporales, donde se considera que ambas pruebas (RM y FDG-PET) son complementarias y deben revisarse cada una tras los hallazgos de la otra.

El SPECT crítico, por otro lado, daría información sobre la zona de inicio ictal. Ésta se muestra como hiperperfundida y rodeada de un área de hipoperfusión, la cual se considera en relación con un fenómeno de robo o bien con una zona inhibida o de déficit funcional. Esta prueba se utiliza, sobre todo, en epilepsias con crisis de inicio fácilmente detectable (favorece una inyección rápida del radioisótopo) y difusión lenta de la actividad (en caso contrario, la hiperperfusión podría reflejar la zona de difusión y no de inicio ictal).

En relación a las pruebas con EEG de alta densidad (HD-EEG) y magnetoencefalografía (MEG), dos metaanálisis de 2019 (con diferente número de publicaciones analizadas) situaron la sensibilidad de ambas pruebas en 82% [19] y 74-90% [20] respectivamente, y la especificidad en 53% [19] y 20-54% [20]. En 2020 un estudio prospectivo determinó que los resultados de la MEG influyeron en la toma de decisión quirúrgica en el 25% de 57 pacientes pediátricos [21]. Por último, un estudio retrospectivo de 2024 [22] destacó una relación entre probabilidad alta de libertad de crisis y concordancia entre PET, HD-EEG y SPECT mayor que con el resultado individual de cada prueba.

Por último, a veces es preciso una evaluación adicional para precisar el riesgo de déficit de lenguaje y/o memoria postquirúrgico, especialmente si la resección se plantea en hemisferio dominante. Esta valoración se plantea en pacientes que presentan determinados hallazgos en el estudio básico (1a) asociados a mayor riesgo de merma de función tras cirugía. Entre estos factores se encuentran, en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal: una mayor puntuación en la valoración mnésica prequirúrgica [23] (están publicados modelos predictivos utilizando las puntuaciones de 3 subtests de la escala Wechsler de memoria [24]); factores morfológicos, tanto corticales como subcorticales [25], que reflejan integridad del hipocampo ipsilateral al lóbulo temporal a reseccionar en estudios de neuroimagen y, en MVEEG, un patrón de EEG ictal ipsilateral se asocia a mayor riesgo que el bilateral [26].

Estos pacientes con factores de riesgo en el estudio básico (1a) requieren una valoración adicional orientada a lateralizar la función que está en riesgo de merma tras la resección. Aunque se han usado la MEG y el doppler transcraneal en ocasiones, las pruebas más utilizadas a este respecto son la RM funcional (RMf) y el test de Wada (tW). Este último consiste en anestesiarse selectivamente uno y otro hemisferio de forma consecutiva (descrita inicialmente mediante la inyección intracarotídea de amobarbital) y explorar el no anestesiado mediante la presentación de ítems visuales y auditivos.

Una revisión sistemática publicada en 2018 [27] encontró variabilidad entre las series estudiadas en cuanto a sensibilidad y especificidad (0'65 a 0'79 y 0'46 a 0'65, respectivamente) del tW para evaluación mnésica, así como mayor utilidad de dicha prueba en la valoración de memoria que de lenguaje. Un metaanálisis de 2020 [28] evidenció una baja concordancia entre RMf y tW en la lateralización de la memoria (46'8% de media, con un intervalo entre 21 y 100% en función de la serie revisada). La decisión de usar una u otra prueba depende, por tanto, de su disponibilidad y de la experiencia de cada grupo.

Evidencias	Nivel
La ampliación del estudio no invasivo (fase Ib) puede ser útil cuando las pruebas básicas (fase Ia) no localizan la zona epileptógena a resear, así como para ayudar en la prevención de déficits postquirúrgicos en determinados pacientes. Las pruebas que se realizan dependen de la disponibilidad y experiencia de cada centro	IV
Diversas pruebas han demostrado utilidad, en mayor o menor grado, en la localización de la ZE (PET, SPECT, MEG, HD-EEG, test Wada, RM funcional)	III

TABLA 13.2. Pruebas pertenecientes a estudio prequirúrgico fase 1b [11] (electromagnét.: electromagnéticas; MEG: magnetoencefalograma; HD-EEG: electroencefalograma de alta densidad; postprocesam.: técnicas de postprocesamiento de la imagen RM; ELT: epilepsia del lóbulo temporal, tW: test de Wada).

Pruebas	PET	SPECT	Fuente electromagnét. (MEG, HD EEG)	Test Wada/ RM funcional	Postproces RM 7T
Qué estudia	Zona déficit funcional	Zona inicio CE / difusión precoz de actividad	Zona irritativa Zona inicio CE (HD EEG crítico)	Zona de córtex elocuente (predice riesgo daño en memoria y lenguaje)	Lesión epileptógena
Indicación (variable según experiencia del centro)	RM negativa, inespecífica o con borde lesional mal definido (displasia, por ejemplo) Epilepsia extratemporal	CE con inicio fácilmente identificable (por semiología o por EEG) y de lenta difusión (peor en extratemporal).	Mejorar resolución espacial del EEG en la identificación de la zona irritativa	Confirmación de lateralidad dominancia manual en lesiones próximas al área del lenguaje ELT hemisferio dominante con memoria verbal conservada	RM negativa o con lesiones inespecíficas

Pruebas	PET	SPECT	Fuente electromagnét. (MEG, HD EEG)	Test Wada/ RM funcional	Postproces RM 7T
Evidencia de su utilidad	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos
Sensibilidad/especificidad en la detección de la zona que estudia	<u>Sensibilidad::</u> 95% <u>Especificidad:</u> 80%	Variable en función de: - el sistema de análisis utilizado (SISCOM, PISCOM, mejor STATISCOM) - latencia inicio CE e inyección radiofármaco (STATISCOM menos afectado)	<u>Sensibilidad:</u> 82% / 74-90% <u>Especificidad:</u> 53% / 20-54% (diferentes metaanálisis)	* Eval. mnésica tW: <u>Sensibilidad:</u> 0,65 a 0,79 <u>Especificidad:</u> 0,46 a 0,65 * Concordancia media tW y RMf en lateralización mnésica 46,8%	<u>Ratio de detección de lesión:</u> 3T mejoró un 18% frente a 1,5T y 7T mejoró un 23% respecto a 3T. <u>Definición borde lesional::</u> mejoría del 50% 7T respecto a 3T

Pregunta 13.6.- ¿Cuándo esta indicado realizar un estudio invasivo (fase II) y en qué consiste?

El estudio invasivo o Fase II está indicado en aquellos pacientes que tras haberse realizado un estudio no invasivo (Fase I) no se logra localizar y delimitar con precisión la ZE, cuando ésta puede estar en relación con corteza elocuente o cuando existen discrepancias en los resultados de las exploraciones realizadas en fase I [29,30]. Este tipo de estudios requiere de una correcta hipótesis sobre la localización de la ZE previa a la implantación basada en la información obtenida de la Fase I [30], pues un error en dicha hipótesis puede condicionar un resultado fútil o erróneo pudiendo causar una indicación quirúrgica inadecuada [29].

La evaluación invasiva comprende el uso de registros de EEG con electrodos intracraneales (EEGi); es decir, registros mediante electrodos colocados dentro de la cavidad craneal. Las técnicas más extendidas son la EEGi mediante electrodos subdurales (ESD), la estereoelectroencefalografía (SEEG) y el uso combinado de electrodos subdurales y profundos (HEEG – hybrid EEG). Aproximadamente entre el 25 % y el 50 % de los pacientes que se someten a una evaluación prequirúrgica no invasiva requieren EEGi; siendo estos porcentajes muy variables en función de la experiencia y práctica de cada centro [31]. Según un meta-análisis realizado en 2024 el 53% de los pacientes sometidos a cirugía tras EEGi alcanzan la libertad de crisis (LC) [32] Las indicaciones generales de EEGi se detallan en la Tabla 13.3. [29,30].

Tabla 13.3. Indicaciones generales de EEGi.

INDICACIÓN	Escenarios clínicos
Resolución de las discrepancias en resultados de estudio no invasivo (Fase I)	- En ELT para diferenciar ZE mesial vs neocortical - Discrepancias en hallazgos Fase I en epilepsias lesionales (p. ej. discrepancia entre semiología y EEG o neuroimagen) - Diferenciar la afectación regional, lobar o multilobar (p. ej., epilepsias del cuadrante posterior)
Definición precisa de la zona epileptogénica	- Epilepsias sin lesión epileptogénica en neuroimagen - Lesiones extensas o complejas (p. ej. encefalomalacia, polimicrogiria). - Lesiones múltiples o bihemisféricas (p.ej. esclerosis tuberosa, polimicrogiria bilateral) - Lesiones profundas (heterotopia nodular) - ELT con participación precoz contralateral o extratemporal (p.ej. epilepsia “temporal plus”)
Determinación de áreas elocuentes en relación con ZE	- Sospecha de ZE que involucra o presenta relación anatómica con corteza elocuente (p. ej. ZE en relación con áreas del lenguaje)
Indicación terapéutica	- Tratamiento mediante termocoagulación (SEEG)

Respecto a su precisión diagnóstica, dos meta-análisis (uno con paciente pediátricos [33] y otro con adultos [34]) realizados en 2019 no mostraron diferencias significativas en el resultado de LC entre ambas técnicas (ESD vs SEEG: 66.5 vs 52.1% y 55.9 vs 64.7%) [33, 34]. Un año después un meta-análisis de datos individualizados de pacientes (N 595 de 33 estudios) tampoco encontró diferencias en la LC a largo plazo [35]. Por el contrario, un meta-análisis con una N mayor (4009 pacientes de 48 estudios) mostró una mayor tasa de LC en el grupo de SEEG (56.4 vs 61%; $p=0.001$) [36]. En la misma línea, un estudio retrospectivo multicéntrico (10 centros de 7 países) posterior evidencia que la probabilidad de LC fue 1.66 (IC del 95 % 1,21 - 2,26) mayor en pacientes estudiados mediante SEEG en comparación con ESD [37]. Otro estudio retrospectivo más reciente de 2024 que compara las tres técnicas mostró que SEEG y HEEG tienen mayor probabilidad de localizar ZE en comparación con ESD (SEEG vs ESD: OR 2.3, 95% CI 1.04–5.2 // HEEG vs ESD: OR 3.1, 95% CI 1.1–8.3); pero no encontró diferencias en el control de crisis postquirúrgico entre SEEG y ESD, siendo ESD la técnica con mayor probabilidad de indicación quirúrgica posterior [38].

En los últimos años, la SEEG ha experimentado una expansión notable, impulsada por ventajas clínicas y técnicas frente a ESD. Entre sus principales fortalezas destacan la posibilidad de explorar estructuras profundas, el abordaje tridimensional de redes epileptogénicas complejas incluyendo regiones profundas, multilobares, bilaterales o de difícil acceso [31, 36]; estas ventajas, unidas a una menor tasa de complicaciones (ver pregunta 13.8) al ser mínimamente invasiva, la convierten en una herramienta especialmente útil en epilepsias complejas y no lesionales (ver Tabla 13.4). A diferencia de la ESD, la SEEG permite realizar el estudio sin necesidad de resección quirúrgica en el mismo proceso, lo que posibilita un análisis posterior más detallado de la red epileptogénica [32, 39]. Adicionalmente, ofrece la posibilidad de realizar termocoagulación —lesiones térmicas controladas— en zonas epileptógenas identificadas durante el estudio, con fines diagnósticos, pronósticos y,

en algunos casos, terapéuticos [40]. Además, la introducción de cirugía robotizada para la implantación de electrodos profundos ha demostrado mejoras relevantes en precisión, eficiencia y seguridad, como evidenció el ensayo clínico de Vakharia et al. (2021), que mostró una reducción significativa en el tiempo quirúrgico con el uso de sistemas robotizados [41].

Tabla 13.4 Comparativa de las características principales de SEEG y ESD

CARACTERÍSTICAS DEL CASO	SEEG	ESD
Casos no lesionales	++	+
Estudios bilaterales o multilobares	++	
Estudio de extensas áreas corticales	+	++
Lesiones profundas o estudio de estructuras profundas	++	
Lesiones complejas	++	+
Lesiones múltiples	++	
Cirugía o craniectomía previa	+	
ZE próxima a áreas elocuentes	+	++
Niños < 2 años		++
Implantación	Técnicas estereotácticas	Craniectomía
Precisión espacial	Colocación precisa, anclados con pernos	Electrodos pueden desplazarse (si no se fijan correctamente a la duramadre)
Mapeo funcional	Bajo muestreo espacial de áreas corticales	Mayor muestreo espacial de áreas corticales.
	Puede estimular tractos de materia blanca o gris	Puramente cortical.
Posibilidad de termocoagulación	++	-

Por otro lado, el uso en los últimos años de técnicas de cuantificación de la señal de SEEG pueden ayudar a mejorar la precisión en la detección de la ZE. Así un estudio retrospectivo mostró que los marcadores de cuantificación ictal (EI: índice de epileptogenicidad / cEI: índice de conectividad) o ictales-interictales combinados (puntas × EI / puntas × cEI) superaron a los marcadores interictales clásicos en la detección de la ZE y en la predicción de LC [42].

Evidencias	Nivel
SEEG y ESD son eficaces para definir la ZE y guiar las intervenciones quirúrgicas, permitiendo que un número significativo de pacientes obtengan resultados favorables (libertad de crisis – Engel I)	II
El SEEG y HEEG parecen presentar una mayor capacidad para delimitar la ZE en comparación con ESD	III
No se han encontrado evidencia concluyente para asegurar que existen diferencias en el resultado quirúrgico entre el uso de SEEG y ESD; si bien SEEG presenta ventajas técnicas en casos complejos y alesionales respecto a ESD	II

Pregunta 13.7.- ¿El mapeo eléctrico funcional mediante SEEG es tan eficaz como el realizado con electrodos subdurales para delimitar áreas funcionales y minimizar déficits neurológicos postquirúrgicos?

El mapeo funcional (MF) mediante estimulación eléctrica cortical directa con ESD o SEEG es una herramienta esencial en la evaluación prequirúrgica, ya que permite delimitar con precisión áreas elocuentes (lenguaje, motricidad, etc) en relación con la ZE y así poder minimizar déficits neurológicos postquirúrgicos [43, 44].

Actualmente, no existe evidencia de alta calidad que compare directamente el mapeo funcional con SEEG frente a ESD en términos de eficacia clínica; pero tanto la ESD como la SEEG han demostrado utilidad [31]. La ESD permite una delineación precisa de regiones corticales superficiales —como las áreas motoras, sensoriales y de lenguaje— gracias a su amplia cobertura directa de la convexidad de los hemisferios. Mientras que la SEEG permite acceder a la profundidad de los surcos, estructuras mesiales y basales de los hemisferios cerebrales y estructuras profundas como el giro cingulado, el hipocampo o la ínsula. No obstante, una de las principales limitaciones actuales de la SEEG es su menor capacidad para mapear funciones corticales superficiales [45] y la falta de estandarización en los protocolos de estimulación [43, 45]. Estudios recientes han evidenciado una gran variabilidad internacional en las prácticas de estimulación eléctrica mediante SEEG, lo que refleja la necesidad de una mayor sistematización y consenso técnico en este ámbito [44]. Estas diferencias subrayan la importancia de seleccionar el método de mapeo en función del perfil anatómico del caso, la localización de la ZE y el balance riesgo-beneficio de cada técnica.

Evidencias	Nivel
El MF tanto mediante ESD como SEEG ha demostrado utilidad para la localización de zonas elocuentes en relación con la ZE	IV
El MF mediante ESD permite una mejora cobertura de áreas corticales respecto a SEEG	IV

Pregunta 13.8.- ¿Cuál es la morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a un estudio invasivo (Fase II)?

Las complicaciones asociadas al EEGi son en general poco frecuentes [31]. Un estudio en el que se revisaron retrospectivamente las complicaciones del SEEG y HEEG evidenció una tasa de complicaciones generales del 4,9% (hemorragia 3,7% e infección 1,2%) y se produjo una hemorragia por cada 225 electrodos implantados (4,4‰) [46]. Otro estudio retrospectivo de seguridad (SEEG, ESD y HEEG) de 2023 también mostró que la hemorragia es la complicación más frecuente en todos los grupos, siendo en el grupo de ESD más frecuente la hemorragia sintomática con necesidad de cirugía (ESD 9.9% vs SEEG 0.3%, $p < 0.05$). Este tipo de hemorragias fue más frecuente en mantas con > 64 contactos ($p < 0.05$) y no se encontró asociación con el número de contactos en el SEEG [47]. Un meta-análisis de 48 estudios que comprende 4009 pacientes adultos mostró un 15.5% de complicaciones generales en ESD vs 4.8% en SEEG ($p=0.001$) y una mortalidad asociada a SEEG del 0.2% y del 0.4% a ESD [36].

En población pediátrica, un estudio retrospectivo en 2022 muestra también diferencias en el porcentaje de complicaciones siendo del 17.9% en los pacientes sometidos a ESD frente al 7.1% en el grupo de SEEG ($p = 0.09$) [48]. Un metaanálisis con pacientes pediátricos mostró una tasa de complicaciones del 10.7% en ESD y del 2.9 % en SEEG [33].

En la tabla 13.5 se indican los resultados de los dos meta-análisis de las complicaciones de ESD [49] y SEEG [50].

Tabla 13.5 Comparación de los meta-análisis de complicaciones en ESD y SEEG

	SEEG [50]	ESD [49]
Nº pacientes	2.624 (30 estudios)	2.542 (21 estudios)
Nº electrodos/paciente	2-20 (media 10)	52-95
Días de monitorización	2-33 (media 11)	5-17
Complicaciones globales	1,3%	3,5% (requiriendo tratamiento quirúrgico)
Hemorragia intracraneal	1,0%	4,0%
Infecciones	0,8%	2,3% (neurológicas) 3,0% (superficiales)
Déficits transitorios	0,6%	4,6%
Presión intracraneal alta	-	2,4%
Fuga de LCR	-	12,1% (recogido en 8 estudios)
Mortalidad	0,3% (5 pacientes)	0,2% (5 pacientes)

Evidencias	Nivel
La EEGi es una técnica globalmente segura con una baja morbilidad	II
La tasa de complicaciones es menor en los pacientes sometidos a SEEG frente a ESD	I
Las complicaciones más frecuentes de la EEGi son la hemorragia intracraneal seguida de las infecciones	II
En el registro mediante ESD el riesgo de complicaciones aumenta de forma proporcional al número de electrodos	III
La mortalidad es similar en los pacientes sometidos a SEEG y ESD	III

Recomendaciones	Grado
Un paciente con epilepsia refractaria debe ser derivado de la forma más precoz posible a un centro especializado para ser evaluado	C
La evaluación prequirúrgica debe ser realizada por un equipo multidisciplinar	R-SAdE
La evaluación prequirúrgica debe ofrecer al paciente una estimación de la posibilidad de quedar libre de crisis y del riesgo de sufrir un daño durante la cirugía	R- SAdE
La fase no invasiva del estudio prequirúrgico debe constar, como mínimo, de una historia clínica, una MVEEG, una RM cerebral y una evaluación prequirúrgica	R- SAdE
En caso de no lograr identificar la ZE se debe plantear la ampliación de estudio básico con pruebas no invasivas para tener una hipótesis válida de la localización de dicha ZE antes de plantear un estudio invasivo	R- SAdE
Se deben considerar el uso de técnicas invasivas (EEGi) en aquellos en los que la fase no invasiva no permita una correcta definición de la ZE	B
La modalidad de EEGi (ESD, SEEG o HEEG) a emplear debe venir determinada por las características de cada caso, las características propias de cada técnica y la experiencia de cada centro	R-SAdE

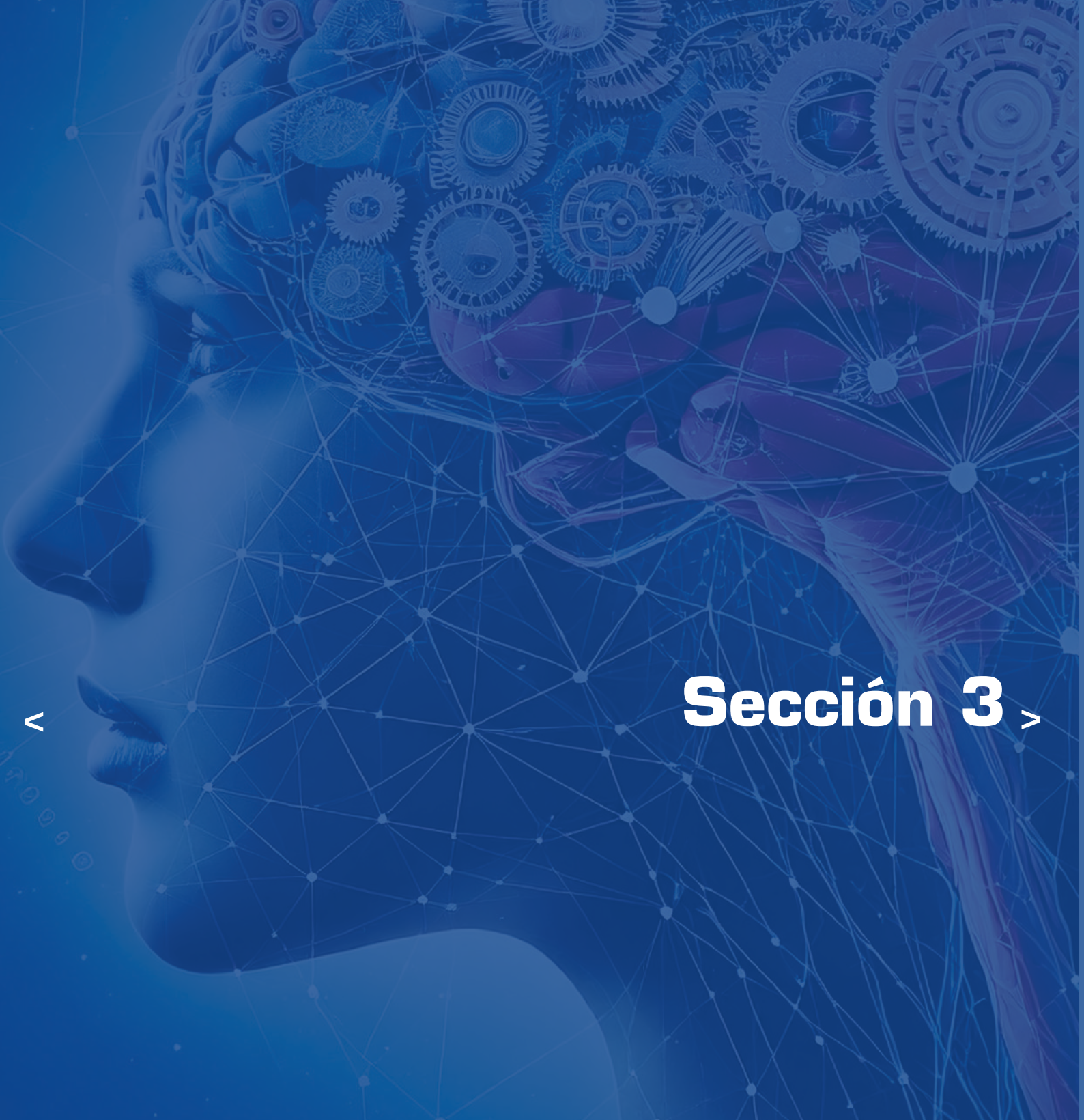
BIBLIOGRAFÍA

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):311-8. DOI: 10.1056/NEJM2001080234505
2. Kwon CS, Neal J, Telléz-Zenteno J, Metcalfe A, Fitzgerald K, Hernandez-Ronquillo L, et al. Resective focal epilepsy surgery - Has selection of candidates changed? A systematic review. *Epilepsy Res*. 2016;122. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.007.
3. Jehi L, Jette N, Kwon CS, Josephson CB, Burneo JG, Cendes F, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022 Oct;63(10):2491-2506. DOI: 10.1111/epi.17350
4. Vary O'Neal A, Tamani I, Mendo CW, Josephson CB, Burneo JG, Steven DA, et al. Epilepsy surgery in adults older than 50 years: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2024;65(6):1548-59. DOI: 10.1111/epi.17972.
5. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Vol. 37, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2014. p. 59-70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
6. Bjellvi J, Olsson I, Malmgren K, Wilbe Ramsay K. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: A systematic review and meta-Analysis. *Neurology*. 2019;93(2). DOI: 10.1212/WNL.0000000000007753.
7. Hale AT, Chari A, Scott RC, Helen Cross J, Rozzelle CJ, Blount JP, et al. Expedited epilepsy surgery prior to drug resistance in children: A frontier worth crossing? *Brain*. 2022;145(11).DOI: 10.1093/brain/awac275.
8. Khoo A, de Tisi J, Mannan S, O'Keeffe AG, Sander JW, Duncan JS. Reasons for not having epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2021;62(12). DOI: 10.1111/epi.17083.
9. Lado FA, Ahrens SM, Riker E, Muh CR, Richardson RM, Gray J, et al; National Association of Epilepsy Guidelines for Specialized Epilepsy Centers Panel. Guidelines for Specialized Epilepsy Centers: Executive Summary of the Report of the National Association of Epilepsy Centers Guideline Panel. *Neurology*. 2024 Feb;102(4):e208087.doi: 10.1212/WNL.00000000000208087.
10. Duncan JS. Multidisciplinary team meetings: the epilepsy experience. *Pract Neurol*. 2022 May 9: practneurol-2022-003350. doi: 10.1136/practneurol-2022-003350.
11. Trinka E, Koepp M, Kalss G, Kobulashvili T. Evidence based noninvasive presurgical evaluation for patients with drug resistant epilepsies. Vol. +37, *Current Opinion in Neurology*. 2024. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001253.
12. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Vol. 124, *Brain*. 2001.
13. Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford JJ, Gloss D, Fahoum F, et al. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. Vol. 134, *Clinical Neurophysiology*. 2022. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.07.016.
14. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010;89(2-3). DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007.

15. Rados M, Mouthaan B, Barsi P, Carmichael D, Heckemann RA, Kelemen A, et al. Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium. *Epileptic Disord.* 2022;24(2). DOI: 10.1684/epd.2021.1399.
16. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, Barr W, Helmstaedter C, Hermann BP, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017–2021 Neuropsychological assessment in epilepsy surgery. *Epileptic Disord.* 2019;21(3). DOI: 10.1684/epd.2019.1065.
17. Tomás J, Pittau F, Hammers A, Bouvard S, Picard F, Vargas MI, et al. The predictive value of hypometabolism in focal epilepsy: a prospective study in surgical candidates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(9). DOI: 10.1007/s00259-019-04356-x.
18. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. Vol. 31, *European Radiology.* 2021. DOI: 10.1007/s00330-020-07645-4.
19. Mouthaan BE, Rados M, Boon P, Carrette E, Diehl B, Jung J, et al. Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: A systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(5). DOI: 10.1016/j.clinph.2018.12.016.
20. Sharma P, Seeck M, Beniczky S. Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, *Frontiers in Neurology.* 2019. DOI: 10.3389/fneur.2019.01250.
21. Mohamed IS, Toffa DH, Robert M, Cossette P, Bérubé AA, Saint-Hilaire JM, et al. Utility of magnetic source imaging in nonlesional focal epilepsy: A prospective study. *Neurosurg Focus.* 2020;48(4). DOI: 10.3171/2020.1.FOCUS19877.
22. Czarnetzki C, Spinelli L, Huppertz HJ, Schaller K, Momjian S, Lohrinus J, et al. Yield of non-invasive imaging in MRI-negative focal epilepsy. *J Neurol [Internet].* 2024;271(2):995–1003. Available from: 10.1007/s00415-023-11987-6
23. Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W. and Duncan, J. Predicting Memory Decline Following Epilepsy Surgery: A Multivariate Approach. *Epilepsia*, 47: 1887-1894. 2006.
24. Busch RM, Hogue O, Miller M, Ferguson L, McAndrews MP, Hamberger M, et al. Nomograms to Predict Verbal Memory Decline After Temporal Lobe Resection in Adults With Epilepsy, *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000012221, 97, 3, (2021).
25. Stasenko A, Kaestner E, Reyes A, Lalani SJ, Paul B, Hegde M, et al. Association Between Microstructural Asymmetry of Temporal Lobe White Matter and Memory Decline After Anterior Temporal Lobectomy, *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000200047, 98, 11, (2022).
26. Castro-Lima H, Passarelli V, Ribeiro ES, Adda CC, Preturlon-Santos AP, Jorge CL, et al. Bilateral ictal EEG is associated with better memory outcome after hippocampal sclerosis surgery, *Epilepsia Open*, 10.1002/epi4.12834, 8, 4, (1532-1540), (2023).
27. Schmid E, Thomschewski A, Taylor A, Zimmermann G, Kirschner M, Kobulashvili T, et al. Diagnostic accuracy of functional magnetic resonance imaging, Wada test, magnetoencephalography, and functional transcranial Doppler sonography for memory and language outcome after epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsia.* 2018;59(12). DOI: 10.1111/epi.14588.

28. Massot-Tarrús A, White KP, Mousavi SR, Hayman-Abello S, Hayman-Abello B, Mirsattari SM. Concordance between fMRI and Wada test for memory lateralization in temporal lobe epilepsy: A meta-analysis and systematic review. Vol. 107, *Epilepsy and Behavior*. 2020. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107065.
29. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*. 2016 Nov;57(11):1735-1747. doi: 10.1111/epi.13515.
30. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenioix H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*. 2018 Feb;48(1):5-13. doi: 10.1016/j.neucli.2017.11.005.
31. Wu S, Issa NP, Rose SL, Haider HA, Nordli DR Jr, Towle VL, et al. Depth versus surface: A critical review of subdural and depth electrodes in intracranial electroencephalographic studies. *Epilepsia*. 2024 Jul;65(7):1868-1878. doi: 10.1111/epi.18002.
32. Patel M, Mittal AK, Joshi V, Agrawal M, Babu Varthya S, Saini L, et al. Evaluation of Utility of Invasive Electroencephalography for Definitive Surgery in Patients with Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2024 Jul;187:172-183.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2024.04.079.
33. Sacino MF, Huang SS, Schreiber J, Gaillard WD, Oluigbo CO. Is the use of Stereotactic Electroencephalography Safe and Effective in Children? A Meta-Analysis of the use of Stereotactic Electroencephalography in Comparison to Subdural Grids for Invasive Epilepsy Monitoring in Pediatric Subjects. *Neurosurgery*. 2019 Jun 1;84(6):1190-1200. doi: 10.1093/neuros/nyy466.
34. Toth M, Papp KS, Gede N, Farkas K, Kovacs S, Isnard J, et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2019 Aug;70:12-19. doi: 10.1016/j.seizure.2019.06.022.
35. Remick M, Ibrahim GM, Mansouri A, Abel TJ. Patient phenotypes and clinical outcomes in invasive monitoring for epilepsy: An individual patient data meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2020 Jan;102:106652. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106652.
36. Yan H, Katz JS, Anderson M, Mansouri A, Remick M, Ibrahim GM, et al. Method of invasive monitoring in epilepsy surgery and seizure freedom and morbidity: a systematic review. *Epilepsia*. 2019; 60:1960-72. doi: 10.1111/epi.16315.
37. Jehi L, Morita-Sherman M, Love TE, Bartolomei F, Bingaman W, Braun K, et al. Comparative Effectiveness of Stereotactic Electroencephalography Versus Subdural Grids in Epilepsy Surgery. *Ann Neurol*. 2021 Dec;90(6):927-939. doi: 10.1002/ana.26238.
38. Jha R, Liu DD, Gerstl JVE, Renauld S, Kilgallon JL, Blitz SE, et al. Comparative effectiveness of stereotactic, subdural, or hybrid intracranial EEG monitoring in epilepsy surgery. *J Neurosurg*. 2024 Mar 8;141(2):372-380.
39. Jobst BC, Bartolomei F, Diehl B, Frauscher B, Kahane P, Minotti L, Sharan A, Tardy N, Worrell G, Gotman J. Intracranial EEG in the 21st Century. *Epilepsy Curr*. 2020 Jul;20(4):180-188. doi: 10.1177/1535759720934852.
40. Bourdillon P, Rheims S, Catenioix H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, et al. Surgical techniques: Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency-thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC). *Seizure*. 2020 Apr;77:64-68. doi: 10.1016/j.seizure.2019.01.021.

41. Vakharia VN, Rodionov R, Miserocchi A, McEvoy AW, O'Keeffe A, Granados A, et al. Comparison of robotic and manual implantation of intracerebral electrodes: a single-centre, single-blinded, randomised controlled trial. *Sci Rep*. 2021 Aug 24;11(1):17127. doi: 10.1038/s41598-021-96662-4.
42. Makhalova J, Madec T, Medina Villalon S, Jegou A, Lagarde S, Carron R, et al. The role of quantitative markers in surgical prognostication after stereoelectroencephalography. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Nov;10(11):2114-2126. doi: 10.1002/acn3.51900.
43. Fandino W, Voyadzis JM, Sakas DE, et al. Electrical stimulation mapping of brain function: a comparison of subdural electrodes and stereo-EEG. *Epilepsy Res*. 2021;178:106800. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106800.
44. Cockle E, Rayner G, Malpas C, Alpitsis R, Rheims S, O'Brien TJ, Neal A. An international survey of SEEG cortical stimulation practices. *Epilepsia Open*. 2023;8(3):1084-1095. doi:10.1002/epi4.12790.
45. Suller Marti A, Mirsattari SM, Steven DA, et al. Extraoperative electrical stimulation mapping in epilepsy presurgical evaluation: a proposal and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;214:107170. doi:10.1016/j.clineuro.2022.107170 ↵
46. Mathon B, Clemenceau S, Hasboun D, Habert MO, Belaid H, Nguyen-Michel VH, et al. Safety profile of intracranial electrode implantation for video-EEG recordings in drug-resistant focal epilepsy. *J Neurol*. 2015 Dec;262(12):2699-712. doi: 10.1007/s00415-015-7901-6.
47. Männlin J, San Antonio-Arce V, Reinacher PC, Scheiwe C, Shah MJ, Urbach H, et al. Safety profile of subdural and depth electrode implantations in invasive EEG exploration of drug-resistant focal epilepsy. *Seizure*. 2023 Aug;110:21-27. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.022.
48. Remick M, Akwayena E, Harford E, Chilukuri A, White GE, Abel TJ. Subdural electrodes versus stereoelectroencephalography for pediatric epileptogenic zone localization: a retrospective cohort study. *Neurosurg Focus*. 2022 Oct;53(4):E4. doi: 10.3171/2022.7.
49. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2013 May;54(5):828-39. doi: 10.1111/epi.12073.
50. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016 Mar;57(3):386-401. doi: 10.1111/epi.13298.

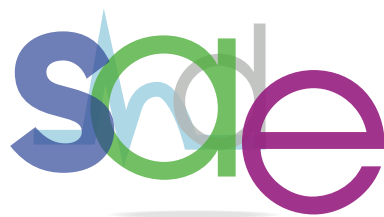


Sección 3 >

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN SITUACIONES AGUDAS

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

14 Tratamiento Agudo de las Crisis Epilépticas: Código Crisis.

AUTORES:

- Miguel Quesada López
- Susana Roldán Aparicio

REVISORES:

- Pablo Cabezudo García

Introducción

En el tratamiento agudo de las crisis epilépticas (CE), podemos distinguir entre una crisis sintomática aguda y CE no provocada. El concepto de crisis sintomática aguda (referido también como “crisis provocada” o “crisis reactiva”), hace referencia a una crisis que sucede por producirse un daño cerebral agudo como pueden ser las alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas, un traumatismo craneo encefálico o la fase temprana de un ictus reciente. Las crisis sintomáticas agudas no se consideran epilepsia. Su riesgo de evolucionar a epilepsia es menor que el de las crisis sintomáticas remotas, aunque en determinados contextos clínicos pueden requerir tratamiento temporal con medicamentos anticrisis [1]. El concepto de CE no provocada se refiere a una crisis que sucede sin causa aparente o que sucede en relación a una condición previa (lesión cerebral o enfermedad progresiva del SNC) más allá del tiempo estimado para considerarla crisis aguda sintomática.

Otro concepto de especial interés es el de CE urgente, que constituye un novedoso concepto que surge con la intención de identificar aquellas situaciones que requieren una atención prioritaria. Incluye pacientes con estado epiléptico (EE), crisis repetidas en acúmulos y CE de alto riesgo [2], entendiendo esto último como crisis que potencialmente pueden desencadenar en estatus o bien que existe una causa subyacente potencialmente grave. (Figura 14.1).

Figura 14.1. Concepto de crisis epiléptica urgente. Figura adaptada del trabajo de García Morales et al [2].



Dentro de las crisis epilépticas de alto riesgo, se incluyen aquellas que obtiene más de 1 un punto en la escala ADAN > 1. La escala ADAN (por sus siglas en inglés, *Abnormal speech, eye Deviation, Automatism, Number of seizures*) es una escala diseñada para uso extrahospitalario, permitiendo identificar pacientes con alto riesgo de EE (probabilidad de > 80% si ADAN > 1) (Tabla 14.1) [3].

Tabla 14.1. Escala ADAN.

Lenguaje anormal	No	0
	Sí	1
Desviación ocular	No	0
	Sí	1
Automatismos	No	0
	Sí	1
Número de crisis	0-1	0
	2	1
	>2	2
Total		(0-5)

Pregunta 14.1.- En pacientes que están sufriendo una crisis epiléptica, la aplicación de medidas generales protocolizadas durante la crisis, en comparación con la ausencia o aplicación tardía de dichas medidas, ¿mejora la seguridad del paciente y facilita el control rápido de la crisis?

Sin disponer de una evidencia que las evalúe de forma individual, en base a opiniones de expertos y guías de sociedades científicas [2,4,5] se realizan las recomendaciones recogidas en la tabla (Tabla 14.2).

TABLA 14.2. Medidas generales ante una CE aguda.

Personal no sanitario (extrahospitalario)	- Mantener la calma, prevenir lesiones (aflojar ropa, prevenir de golpes) - Vigilar y proteger vía aérea en caso de afectación del nivel de consciencia (posición lateral de seguridad, no introducir objetos en la cavidad oral, vigilar cavidad bucal y limpiar vómitos y secreciones) - Administrar MAC de rescate - Cronometrar tiempos y describir semiología
Personal sanitario (extrahospitalario)	- Garantizar vía aérea. Aspirar secreciones y retirar cuerpos extraños si es preciso - Oxigenoterapia al 30%. Es frecuente la hipoventilación o descenso de saturación de oxígeno (satO₂) tras una CE, que suele recuperarse con manejo conservador sin ser preciso intubación orotraqueal (IOT). Reservar IOT para casos de desaturación mantenida (satO₂ < 85% que no se recupera con oxigenoterapia) o trabajo respiratorio excesivo (> 40 rpm) o deprimido (< 10 rpm) mantenido - Canalización de una vía venosa, si es posible dos - Monitorizar signos vitales y glucemia capilar - Administrar tiamina si hábito etanólico o desnutrición, glucosa hipertónica si hipoglucemia e insulina rápida si hiperglucemia
Personal sanitario (hospitalario)	- Asegurar antecedentes, historia clínica, datos semiológicos y de duración del episodio actual, medicación administrada. - Si tolera vía oral, asegurar la toma de tratamiento anticrisis habitual del paciente, si lo toma

Evidencia	Nivel
Aplicar de forma protocolizada medidas generales iniciales en toda crisis epiléptica garantiza la seguridad del paciente, y facilita el control y la evaluación posterior	IV

Pregunta 14.2.-En pacientes que están sufriendo una crisis epiléptica, iniciar un tratamiento farmacológico con benzodiacepinas precozmente, en comparación con un inicio más tardío, ¿es más eficaz y más rápido en la finalización de la crisis?

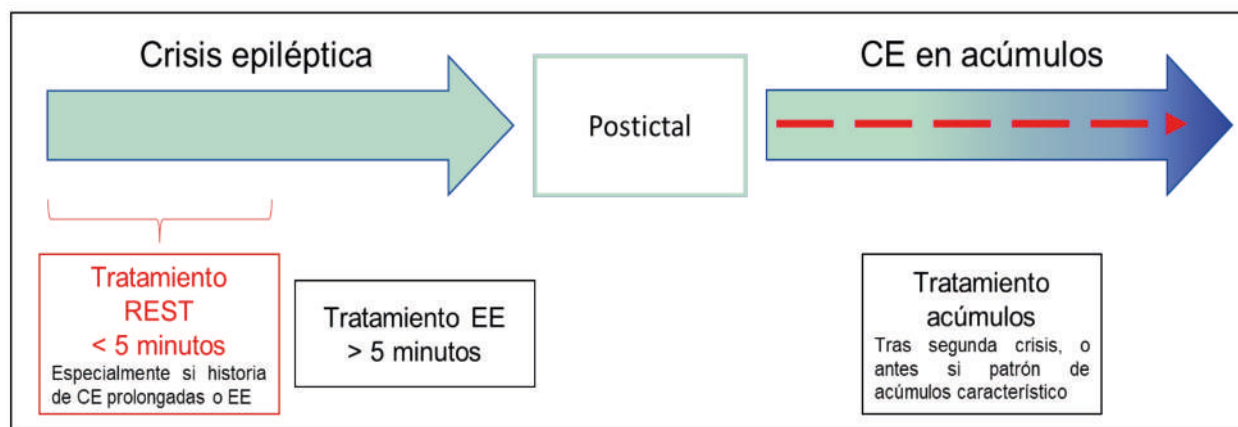
El tratamiento demorado de una CE puede conllevar una menor respuesta al mismo y por tanto a un mayor riesgo de CE prolongadas y de EE, mayor riesgo de daño cerebral y un aumento considerable de morbilidad [6,7]. A pesar de una evidencia creciente acerca del beneficio del tratamiento precoz,

una RS que recogía 2212 casos de EE [8] encontró un retraso significativo de tratamiento, con una media hasta un primer tratamiento de 42,4 minutos y hasta la llegada al hospital de 56 minutos. Además, solo el 12,8% y el 51,8% de los pacientes había recibido tratamiento de rescate por sus familiares y por los servicios de emergencias, respectivamente.

Las recomendaciones de cuándo iniciar tratamiento derivan de los tiempos operacionales establecidos por la ILAE en la definición de EE en 2015 [9], de manera que el tiempo t1 (tiempo en el que fallan los mecanismos responsables de la finalización de la CE, iniciándose los mecanismos que llevan a una CE anormalmente prolongada) sería el indicado para el inicio del tratamiento. Este tiempo t1 se establece en 5 minutos para las crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC), en 10 minutos para las crisis focales con afectación del nivel de consciencia, y en 10-15 minutos para las crisis de ausencia.

Los tratamientos de rescate recomendados, las benzodiazepinas (BZD), han sido evaluados en situaciones de CE en acúmulos o en CE prolongadas/EE (Figura 14-2). No obstante, de manera reciente se recoge el concepto de terminación rápida de una CE (REST por sus siglas en inglés *rapid epileptic seizure termination*), recomendando estos tratamientos de rescate dentro de los 5 primeros minutos de la crisis, estableciendo algunos expertos el tiempo de 2 minutos a partir del cual es necesario tratar una crisis [2,5]. Esto sería especialmente relevante en pacientes con historia de crisis prolongadas o EE.

Figura 14.2. Tiempos para el tratamiento de crisis epilépticas. Figura adaptada del trabajo de Asnis-Alibozek et al. [10]



Esta recomendación de administración temprana de BZD se basa en que una de las principales variables asociadas a una adecuada respuesta es el tiempo hasta su administración. Así, en un estudio retrospectivo reciente que incluía 252 casos de EE, se obtuvo una correlación positiva entre el tiempo hasta la administración de BZD y el tiempo de terminación del episodio, la necesidad de progresión a tratamientos de segunda y tercera línea y la aparición de complicaciones respiratorias ($p < 0,05$). Tomando un tiempo de corte hasta el tratamiento de BZD de 15 minutos, solo el 6,3% de los pacientes que recibieron BZD en ≤ 15 min requirieron progresión a tratamientos de segunda línea y el 2% a tratamientos de tercera línea, en contraposición al 40% y 15,9% en el grupo de > 15 minutos, respectivamente ($p < 0,05$ en ambos casos). [11]

También la administración temprana influye en el pronóstico de los pacientes. De esta manera, otro reciente estudio retrospectivo que englobaba 77 pacientes con EE convulsivo generalizado, evidenció como únicas variables asociadas a mortalidad el tiempo desde el inicio de la CE hasta el tratamiento con BZD (con una OR 1,03, IC 95% 1,01-1,06) y la escala STESS (con una OR 1,54, IC 95% 1,08-2,22, escala que incluye cuatro parámetros, nivel de consciencia, clínica de la CE, edad e historia previa de CE). En este estudio, el punto de corte de ≥ 5 minutos de tiempo hasta el tratamiento BZD obtuvo una sensibilidad del 100% para predecir mortalidad en este tipo de EE, lo que apoya la necesidad de establecer el tratamiento urgente antes de este límite temporal. [12]

Evidencias	Nivel
Se debe considerar tratamiento de rescate ante una CE aguda a partir del tiempo t1, establecido en 5 minutos en CGTC, 10 minutos en crisis focales con afectación del nivel de consciencia y en 10-15 minutos en crisis de ausencia	III-IV
Se debe considerar tratamiento de rescate precoz entre 2-5 minutos en una CE aguda, especialmente en pacientes con antecedente de CE prolongadas o EE	IV
La administración temprana de BZD se asocia a una mayor respuesta al tratamiento, con disminución de necesidad de progresión en las líneas de tratamiento, y a una menor mortalidad	III

Pregunta 14.3.- En pacientes que están sufriendo una crisis epiléptica, el tratamiento farmacológico de rescate con benzodiacepinas, en comparación con otros medicamentos anticrisis, ¿es más eficaz y más rápido en la finalización de la crisis?

Las BZD son los fármacos con mayor nivel de evidencia para el tratamiento de las CE agudas y crisis en acúmulos (Tabla 14.3). El principal motivo por parte del profesional sanitario de no administrarlas o de la infradosificación es el temor a la depresión respiratoria. Sin embargo, las complicaciones respiratorias son mayores cuando no se administran [13].

TABLA 14.3. Benzodiacepinas disponibles para el tratamiento de CE agudas

Fármaco	Adulto	Niños	Comentarios
Benzodiazepinas IV			
Diazepam IV (DZP) (Amp. 10mg/2ml)	5-10 mg bolo (0,15 mg/kg) (max. 5 mg/min). Repetible hasta 20 mg. 5 mg en ancianos, < 50 kg.	0,3 mg/kg (max. 5 mg si < 50 kg, 10 mg si > 50kg)	De elección IV en EE
Clonazepam IV (CZP) (Amp. 1mg/ml)	1 mg bolo (max. 0,5 mg/min). Repetible hasta 3 mg.	0,5 mg IV bolo. Máximo 2mg.	Alternativa IV en EE Crisis en acúmulos
Midazolam IV (MDZ) (Amp. 15mg/3ml, 50mg/10ml)	1-2 mg/1 min (0,1-0,2 mg/kg) (max. 2 mg/min). Repetible hasta 15 mg.	Máximo 5mg (13-40 kg)	Alternativa IV en EE Preferible en 3ª línea en sedación.

Fármaco	Adulto	Niños	Comentarios
Benzodiazepinas no IV			
MDZ IM (Amp. 15mg/3ml, 50mg/10ml)	5-10 mg, repetible hasta 15mg.		De elección no IV en EE
MDZ solución bucal (Jeringas 2,5/5/7,5/10 mg) (Sol.bucal o Amp. valorar con atomizador por vía intranasal)	10 mg (> 40 kg) 5 mg (< 40 kg, ancianos) Repetible a los 10 min	3-12 meses: 2,5 mg 1-5 años: 5 mg 5-10 años: 7,5 mg > 10 años: 10mg	De elección no IV/IM
DZP rectal (Cánulas 5/10 mg)	10 mg (> 40 kg) 5 mg (< 40 kg, ancianos) Repetible a los 10 min	5mg si < 40 kg	Alternativa no IV en niños
Lorazepam VO (LZP) (Comprimidos 1/5 mg)	1-2 mg entre labio y encía	0,1 mg/kg (max. 4-6mg)	Alternativa no IV Crisis en acúmulos
CZP VO (Comprimidos 0,5/2 mg, Gotas orales 2,5 mg/ml)	0,5-1 mg (5-10 gotas) entre labio y encía	No recomendado	Alternativa no IV Crisis en acúmulos

Las BZD vía intravenosa (IV) (DZP, CZP, MDZ, también LZP no disponible en España) son de elección si se dispone de acceso venoso y en ámbito hospitalario. Al no disponer de LZP, el DZP IV constituiría la BZD de elección por su mejor nivel de evidencia, con un rápido inicio de acción (1-3 minutos) y efecto poco duradero (10-30 minutos) [2,14]. El MDZ IV es otra BZD similar a DZP en inicio de acción, aunque con un efecto más corto (5-10 minutos), prefiriéndose en segunda línea en perfusión continua. El CZP IV puede constituir una buena alternativa, aunque hay que tener en cuenta un inicio de acción más lento (3-10 minutos) pero con efecto más duradero (12 horas), por lo que resulta de interés en crisis en acúmulos y como terapia de mantenimiento en EE. Un estudio observacional prospectivo observó una eficacia comparable entre CZP y MDZ, siendo superior a LZP, y con mejor perfil de efectos adversos [15].

Si no se dispone de acceso venoso, se recomiendan las BZD no IV. Las terapias actualmente aprobadas no IV son el DZP rectal y el MDZ IM o bucal (aprobado recientemente también en adultos). El MDZ intranasal y otras BZD orales (LZP, CZP) se utilizan fuera de indicación. Se está llevando a cabo un ensayo clínico fase 3 alprazolam inhalado, habiendo ya demostrado en el ensayo previo fase 2b superioridad frente a placebo en terminación de la CE y no recidiva en 2 horas en pacientes con episodios estereotipados de CE prolongadas o en acúmulos [16]. Existe una evidencia creciente a favor del MDZ no IV como fármaco de elección en este escenario. El estudio RAMPART [17], un EC randomizado doble ciego, demostró no inferioridad de MDZ IM frente a LZP IV en pacientes con EE a nivel extrahospitalario. Un Metaanálisis (MA) englobando 16 estudios situó al MDZ IM/intranasal como el más eficaz entre los tratamientos no IV [18]. Un EC reciente demostró

ausencia de diferencias significativas en efectividad de MDZ en sus diferentes vías no IV, intranasal/IM/VO [19]. En población pediátrica, un MA evidencia que MDZ intranasal es similar a otras BZD IV/rectales en abortar una crisis y disminuye el tiempo total hasta la llegada al hospital y el cese de las crisis [20].

De manera reciente, se recoge en sucesivos documentos de consenso [21] y en planes asistenciales [5] el concepto de “biterapia precoz, donde además de una BDZ se administra simultáneamente un MAC. Se incluyen en las recomendaciones LEV, VPA, PHT y LCM a dosis plenas. Además, un estudio piloto randomizado abierto evidenció similares datos de eficacia comparando LEV IV y LVP IV en pacientes en EE [22]. Por tanto, pudiera considerarse LEV en biterapia precoz o en pacientes con contraindicación a tratamiento con BZD.

Por último, de cara a la administración temprana de BZD, especialmente a nivel extrahospitalario, es de vital importancia facilitar a los pacientes y cuidadores un “Plan de Actuación ante una CE” [23]. No obstante, según revisiones recientes, este tipo de planes, de los que se podría beneficiar todo paciente con epilepsia, solo están disponibles en un 30-45% de los casos [24]. En particular, estos planes de actuación pueden ser especialmente beneficiosos en pacientes con epilepsias refractarias, aquellos con antecedentes de CE en acúmulos o EE, aquellos con acceso limitado a dispositivos médicos (por ej. en medio rural), o durante la etapa de transición pediatría-adulto [25].

Evidencias	Nivel
Las benzodiacepinas IV (lorazepam, diazepam, y midazolam) son eficaces y de inicio rápido como tratamiento de primera línea en las crisis epilépticas en curso	I
Midazolam por vía no IV (intramuscular, bucal/oromucosa, intranasal) ha mostrado ser una alternativa eficaz y rápida para la finalización de la crisis cuando no se dispone de acceso venoso	I
No se ha demostrado que los medicamentos anticrisis IV (LEV, VPA, PHT o LCM) sean superiores a las benzodiacepinas como primera línea de tratamiento. Su uso combinado con BZD (“biterapia precoz”) ha sido propuesto en consensos recientes pero la evidencia es limitada	IV
En pacientes con epilepsia, disponer de un plan de actuación para la administración precoz de benzodiacepinas facilita la rapidez y eficacia del rescate en comparación con la ausencia de dicho plan	IV

Pregunta 14.4.- En pacientes con crisis epilépticas en acúmulos, el tratamiento con benzodiacepinas, en comparación con la ausencia de tratamiento inmediato, ¿es más eficaz para detener el acúmulo y evitar la progresión a estado epiléptico?

El tratamiento de rescate para CE agudas con BZD se ha evaluado fundamentalmente en CE en acúmulos y en CE prolongadas/EE. En el caso concreto de las CE en acúmulos (del inglés *seizure clusters*), señalar que no existe una definición consensuada y unánime, siendo una de las más frecuentes la ocurrencia de 2 o más crisis en menos de 24 horas con recuperación entre las mismas o cuando el paciente tiene un incremento significativo en la frecuencia de crisis respecto al habitual [26]. Teniendo en cuenta esto último, con mucha frecuencia los cuidadores o familiares de los pacientes pueden reconocer una situación de crisis en acúmulos de manera precoz dada la definición individualizada, distinguiéndolo del patrón habitual de las crisis del paciente. En un documento de consenso español reciente de 2025 sobre recomendaciones de tratamiento ambulatorio de las

CE prolongadas y los acúmulos de crisis [27], se ahonda en la individualización de esta definición, pero proponen considerarlas como un aumento del doble o más de la frecuencia habitual de las CE en un periodo de 8 horas en cada paciente concreto.

Se dispone de evidencia acerca de la asociación de las CE en acúmulos con lesiones asociadas a las crisis, mayor riesgo de SUDEP (muerte súbita inesperada en pacientes con epilepsia) y mayor consumo de recursos con visitas a urgencias y hospitalizaciones, generando así un impacto negativo en la calidad de vida de pacientes y cuidadores. Se han relacionado asimismo con un mayor riesgo de desarrollo de un EE, entidad que asocia una mayor morbi-mortalidad [2,25].

Existe consenso acerca del manejo terapéutico agresivo y precoz con BZD de esta entidad. Se ha propuesto el abandono del término tradicional “medicación de rescate” para las CE en acúmulos. En su lugar, se propone la denominación de “medicación de uso inmediato”, de la que se deduce que el tratamiento debe administrarse lo antes posible, tan pronto como se reconozca el patrón estereotipado de acúmulo de crisis en un paciente, sin esperar 5 minutos ni otra situación más avanzada [28].

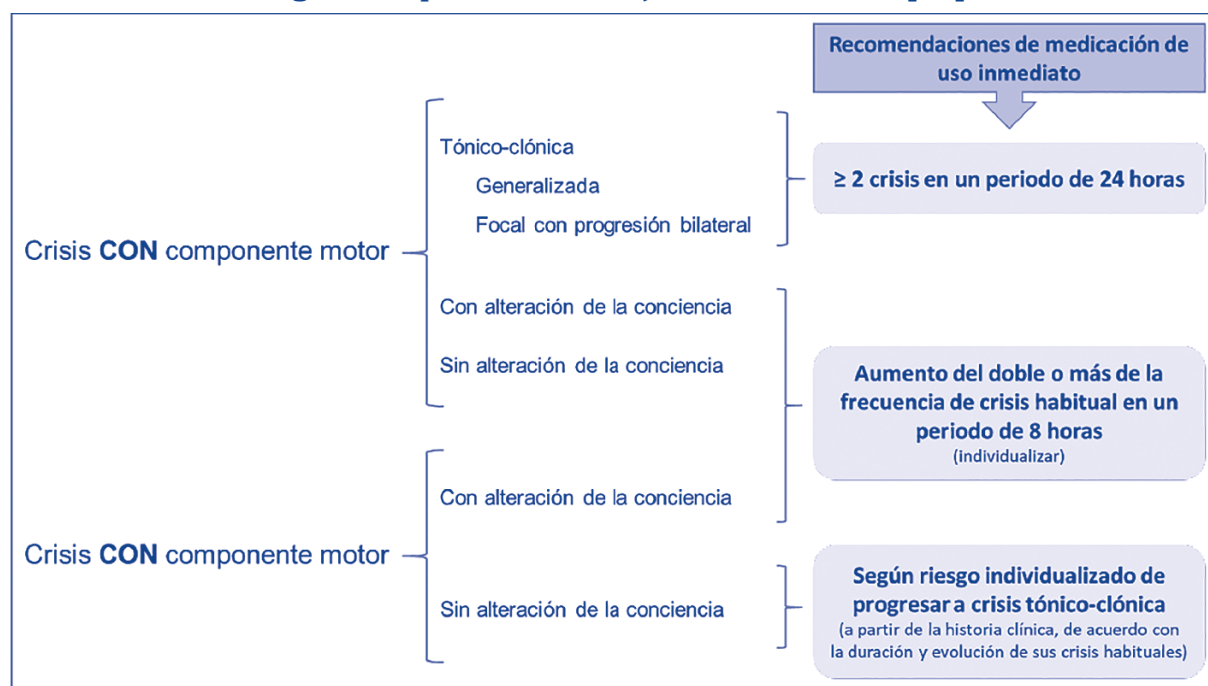
Asimismo, las CE en acúmulos y las CE prolongadas conducen a cambios neurofisiológicos (internalización de receptores GABA y exteriorización de receptores NMDA) que reducen la respuesta a BZD. De esta manera, la administración temprana de BZD se asocia a mayor respuesta al tratamiento y a una menor duración total del episodio. Esto se evidencia en un análisis post-hoc reciente de un ensayo clínico fase 3 para evaluar la seguridad de DZP spray nasal en acúmulos de crisis, que engloba 3225 observaciones, demostrando que en estos escenarios el tratamiento antes de los 5 minutos acorta el tiempo desde la dosis hasta la terminación de la actividad epiléptica (2 minutos en el grupo tratado en < 5 minutos, Vs. 10 minutos en el grupo tratado en ≥ 5 minutos) así como el tiempo total de duración del acúmulo (4 minutos Vs. 23 minutos, respectivamente) [29].

Además, en un estudio retrospectivo que engloba 10889 acúmulos de crisis, se demuestra que el tratamiento BZD de estos clusters disminuye significativamente el tiempo hasta el siguiente acúmulo o la necesidad de tratamiento de rescate (4,9 días en el caso de clusters tratados Vs. 0,8 días en el caso de clusters no tratados, $p < 0,001$), sugiriendo un efecto de este tratamiento a mayor plazo del cese inmediato del evento epiléptico [30].

En el documento de consenso español mencionado [27], se establecen las siguientes recomendaciones concretas para CE en acúmulos o en racimo, que se recogen en la figura (Figura 14-3).

Figura 14.3. Recomendaciones de tratamiento para los acúmulos de crisis.

Figura adaptada del trabajo de Toledo et al. [27]



Evidencias	Nivel
Las CE en acúmulos se asocian a mayor riesgo de lesiones, SUDEP, mayor uso de urgencias/hospitalización y evolución a EE	III
Las benzodiacepinas son eficaces para abortar las crisis en acúmulos	I
La administración temprana (<5 minutos) de medicación de uso inmediato en caso de CE en acúmulos se asocia a menor tiempo de respuesta al tratamiento y menor duración total del acúmulo	II-III

Pregunta 14.5.-En pacientes con crisis epiléptica urgente, la aplicación de criterios predefinidos de activación del Código Crisis, comparada con la activación tardía o la ausencia de activación, ¿mejora el tiempo de respuesta, la coordinación asistencial y el acceso a recursos especializados?

Actualmente los procesos de “Código Crisis” suponen una novedad que empieza a implantarse en nuestro sistema sanitario, motivado por la importancia fundamental de la atención precoz y adecuada a una CE. Así, tomando como ejemplo el proceso asistencial de la Comunidad de Madrid [5], se propone la activación de este código concreto en las denominadas CE graves, cuyos criterios de inclusión serían:

1. EE focal con alteración del nivel de consciencia o EE generalizado.
2. EE focal sin alteración del nivel de consciencia en menores de 16 años.
3. Sospecha de EE no convulsivo.
4. Déficit neurológico focal postcrítico de nueva aparición.
5. CE en acúmulos.
6. Primera crisis en menores de 1 mes de vida.

Los criterios de exclusión se basan fundamentalmente en situación basal desfavorable (Rankin 3-4) o en situación paliativa por comorbilidades.

La implementación del Código Crisis supone una considerable inversión de recursos, entre los que cabría destacar:

- Un trabajo coordinado entre Servicios de Emergencias extrahospitalarios y hospitalarios, Neurología, Pediatría, Radiología, Neurofisiología y Cuidados Intensivos.
- Coordinación entre hospitales de distinto nivel asistencial.
- Realización de un proceso asistencial específico, con protocolos claros de atención, tratamiento y derivación a centros de tercer nivel.
- Disponibilidad de realización de una monitorización EEG a los pacientes en los que se active el Código Crisis de manera precoz, en los primeros minutos u horas (idealmente en las primeras 24 horas).
- Atención especializada precoz por neurólogos o neuropediatras expertos en Epilepsia.

Con la creación de este proceso asistencial se estructuraría la atención de pacientes con CE graves de cualquier edad, facilitando la toma de decisiones y mejorando los tiempos de actuación, determinando así de manera clara un beneficio en el pronóstico de los pacientes y reduciendo por tanto el coste final socioeconómico y consumo de recursos. Cabría por tanto recomendar un avance progresivo hacia la potencial disponibilidad de todos estos recursos que pudieran culminar en un Código Crisis en nuestra comunidad.

Evidencia	Nivel
La implantación de un “Código Crisis” con criterios predefinidos y circuitos asistenciales estandariza la atención de las crisis epilépticas graves, incorporando procesos de respuesta rápida y coordinación multidisciplinar	IV

Recomendaciones	Grado
Aplicar de forma protocolizada medidas generales iniciales (vía aérea/respiración/circulación, protección, glucemia, etc.) en toda crisis epiléptica	R-SAdE
Se debe iniciar tratamiento de rescate ante una CE aguda a partir de 5 minutos en caso de CGTC, 10 minutos en crisis focales con afectación del nivel de consciencia y en 10-15 minutos en crisis de ausencia	B
Se puede considerar el inicio de tratamiento de rescate precoz (2-5 minutos) en pacientes con antecedentes de crisis prolongadas o estado epiléptico	R - SAdE
La primera línea de tratamiento ante CE agudas son las benzodiacepinas	A
Las benzodiacepinas IV son de elección en el tratamiento de las CE agudas, cuando se dispone de acceso venoso y no suponga un retraso en la administración del fármaco	A
Si no se dispone de acceso venoso inmediato (ej. ámbito extrahospitalario), las benzodiacepinas no IV son de elección, destacando midazolam por vía intranasal, bucal/oromucosa o intramuscular	A
Las benzodiacepinas deben administrarse en una dosis plena y, si falla, como máximo un segundo bolo, evitando dosis pequeñas repetidas y sin retrasar el paso a fármacos de segunda línea	A
En las crisis epilépticas en acúmulos, las benzodiacepinas son el tratamiento de primera línea para abortar el acúmulo; seleccionar la vía (intranasal/bucal/IM/rectal/IV) según contexto y disponibilidad	A
En pacientes con crisis epilépticas en acúmulos, se recomienda el tratamiento de rescate inmediato con benzodiacepinas, administrado de forma precoz ante el reconocimiento del patrón de acúmulo	C
Facilitar un “plan de actuación” para administración precoz de BZD a pacientes/cuidadores (rescate extrahospitalario estructurado)	R-SAdE
La implantación de un “Código Crisis” con criterios predefinidos y circuitos asistenciales podría mejorar la coordinación y los tiempos de actuación; se recomienda avanzar hacia su desarrollo multidisciplinar	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi:10.1111/epi.12550.
2. García Morales I, Fernández Alonso Cesáreo, Behzadi Koochani N, Serratosa Fernández JM, Gil-Nagel Rein A, Toledo M, González FJ, Santamarina Pérez E. Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. *Emergencias*. 2020 Oct;32(5):353-362. PMID: 33006837.
3. Requena M, Fonseca E, Olivé M, Abaira L, Quintana M, Mazuela G, Toledo M, Salas-Puig X, Santamarina E. The ADAN scale: a proposed scale for pre-hospital use to identify status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2019 May;26(5):760-e55. doi:10.1111/ene.13885.
4. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica de Epilepsia. Edición revisada. Barcelona: SEN; 2022. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaEpilepsia_2023.pdf
5. Comunidad de Madrid. Proceso asistencial crisis epiléptica urgente. Madrid: Consejería de Sanidad; 2023. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/51050>.
6. Llauradó A, Quintana M, Ballvé A, Campos D, Fonseca E, Abaira L, Toledo M, Santamarina E. Factors associated with resistance to benzodiazepines in status epilepticus. *J Neurol Sci*. 2021 Apr 15;423:117368. doi:10.1016/j.jns.2021.117368.
7. Trinka E, Rainer LJ, Granbichler CA, Zimmermann G, Leitinger M. Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus-current trends and future aspects. *Front Epidemiol*. 2023 Feb 23;3:1081757. doi:10.3389/fepid.2023.1081757.
8. Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. *Seizure*. 2019 May;68:22-30. doi:10.1016/j.seizure.2018.05.021.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi:10.1111/epi.13121.
10. Asnis-Alibozek A, Detyniecki K. The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST). *Epilepsy Behav Rep*. 2020 Nov 25;15:100409. doi:10.1016/j.ebr.2020.100409.
11. Jindal M, Neligan A, Rajakulendran S. Early and established status epilepticus: The impact of timing of intervention, treatment escalation and dosing on outcome. *Seizure*. 2023 Oct;111:98-102. doi:10.1016/j.seizure.2023.07.022.
12. Auvichayapat A, Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Timing of benzodiazepine treatment and mortality in adult patients with generalized convulsive status epilepticus. *Med. Drug Discov*. 2025 Jun;26:100209. doi:10.1016/j.medidd.2025.100209.
13. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):631-7. doi:10.1056/NEJMoa002141.
14. Cruickshank M, Imamura M, Booth C, Aucott L, Counsell C, Manson P, Scotland G, Brazzelli M. Pre-hospital and emergency department treatment of convulsive status epilepticus in adults: an evidence synthesis. *Health Technol Assess*. 2022 Mar;26(20):1-76. doi:10.3310/RSVK2062.

15. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, Rossetti AO. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1275-85. doi:10.1111/epi.13056.
16. French J, Biton V, Dave H, Detyniecki K, Gelfand MA, Gong H, Liow K, O'Brien TJ, Sadek A, DiVentura B, Reich B, Isojarvi J. A randomized phase 2b efficacy study in patients with seizure episodes with a predictable pattern using Staccato® alprazolam for rapid seizure termination. *Epilepsia*. 2023 Feb;64(2):374-385. doi:10.1111/epi.17441.
17. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600. doi:10.1056/NEJMoa1107494.
18. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1859-68. doi:10.1212/WNL.0000000000002142.
19. Mohammed MZ, Elagouza I, El Gaafary M, El-Garhy R, El-Rashidy O. Intranasal Versus Buccal Versus Intramuscular Midazolam for the Home and Emergency Treatment of Acute Seizures in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Neurol*. 2024 Sep;158:135-143. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2024.06.014.
20. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Intranasal midazolam versus intravenous/rectal benzodiazepines for acute seizure control in children: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108390. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108390.
21. Fernández Alonso C, Alonso Avilés R, González Martínez F, Liñán López M, García-Morales I, Santamarina Pérez E, Gil-Nagel A, Serratosa Fernández JM. Recomendaciones en el tratamiento farmacológico preventivo de crisis epilépticas en urgencias. *Rev Esp Urg Emerg*. 2023;2:36-42.
22. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol*. 2012 Apr;259(4):645-8. doi:10.1007/s00415-011-6227-2.
23. Penovich P, Glauser T, Becker D, Patel AD, Sirven J, Long L, Stern J, Dixon-Salazar T, Carrazana E, Rabinowicz AL. Recommendations for development of acute seizure action plans (ASAPs) from an expert panel. *Epilepsy Behav*. 2021 Oct;123:108264. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108264.
24. Gidal B, Klein P, Hirsch LJ. Seizure clusters, rescue treatments, seizure action plans: Unmet needs and emerging formulations. *Epilepsy Behav*. 2020 Nov;112:107391. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107391.
25. Penovich PE, Rao VR, Long L, Carrazana E, Rabinowicz AL. Benzodiazepines for the Treatment of Seizure Clusters. *CNS Drugs*. 2024 Feb;38(2):125-140. doi:10.1007/s40263-023-01060-1.
26. Haut SR, Nabbout R. Recognizing seizure clusters in the community: The path to uniformity and individualization in nomenclature and definition. *Epilepsia*. 2022 Sep;63 Suppl 1:S6-S13. doi:10.1111/epi.17346.
27. Toledo M, García Morales I, Serratosa JM, Carreño Martínez M, Soto Insuga V, Serrano Castro P, Villanueva Haba V, García Peñas JJ, Gil-Nagel Rein A, Smeyers Durá P, Rodríguez Uranga J. Treatment administration during a seizure in home-settings: Time to treat (TT). *Med Clin (Barc)*. 2025 Aug;165(2):106996. English, Spanish. doi:10.1016/j.medcli.2025.106996.
28. Wheless JW, Becker DA, Benbadis SR, Puri V, Datta P, Clarke D, Panjeti-Moore D, Carrazana E, Rabinowicz AL. Immediate Treatment of Seizure Clusters: A Conceptual Roadmap to Expedited Seizure Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024 Nov 22;20:2255-2265. doi:10.2147/NDT.S481758.

29. Misra SN, Jarrar R, Stern JM, Becker DA, Carrazana E, Rabinowicz AL. Rapid Rescue Treatment with Diazepam Nasal Spray Leads to Faster Seizure Cluster Termination in Epilepsy: An Exploratory Post Hoc Cohort Analysis. *Neurol Ther*. 2024 Feb;13(1):221-231. doi:10.1007/s40120-023-00568-4.
30. Chiang S, Moss R, Misra SN, Carrazana E, Rabinowicz AL. Benzodiazepine rescue medication administration for seizure clusters: Real-world retrospective outcomes. *Epilepsia*. 2025 Feb;66(2):369-378. doi:10.1111/epi.18195.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

15

Tratamiento farmacológico del Estado Epiléptico Convulsivo

AUTORAS:

- Irene García Morales
- María Carrasco García

REVISORA:

- Carmen María Arenas Cabrera

Pregunta 15.1.- ¿Cómo afecta la definición y clasificación actual de estado epiléptico (EE) en su abordaje y pronóstico?

El estado epiléptico (EE) es una emergencia médica de etiología variable en la que bien existe un fallo en los mecanismos responsables de la finalización de una crisis epiléptica (CE) o se activan los procesos que permiten su duración excesiva o presentación recurrente. Esta situación implica una morbilidad significativa condicionada por diversos factores como el tipo de EE, su etiología, edad de presentación y duración, entre otros [1].

Valorando los aspectos semiológicos más relevantes como la presencia o no de síntomas motores prominentes y el nivel de consciencia, se distingue entre EE convulsivo (EEC) y EE no convulsivo (EENC), centrándonos en este capítulo en el primer grupo. (Tabla 1) [1].

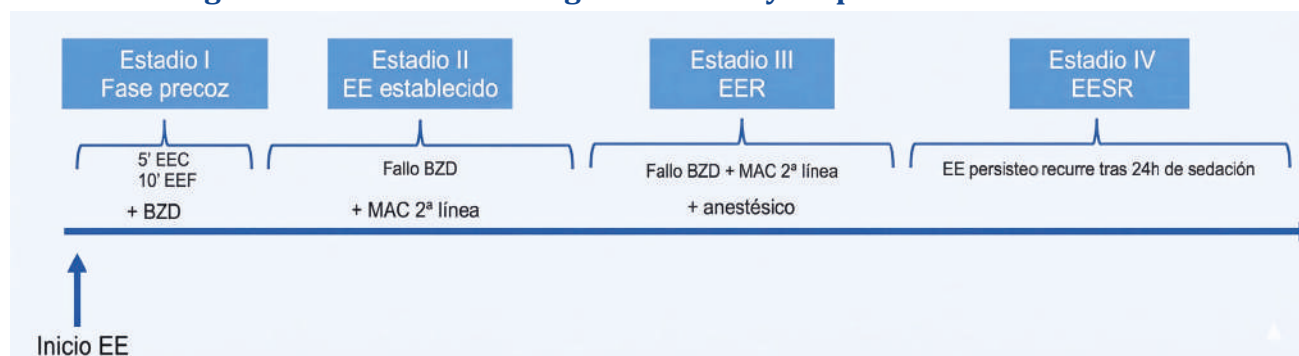
Tabla 1. Clasificación semiológica del EE con síntomas motores prominentes

EE convulsivo	- Con inicio generalizado - Con inicio focal y evolución a EEC bilateral - Inclasificable como generalizado o focal
EE mioclónico	- Con coma asociado - Sin coma asociado
EE focal motor	- Crisis focales recurrentes (crisis jacksonianas) - Epilepsia parcial continua (EPC) - EE versivo (crisis con desviación oculocefálica) - EE oculoclónico - EE inhibitorio focal (paresia ictal)
EE tónico	
EE hipercinético	

La duración del EE es el único factor pronóstico modificable por lo que, en los últimos años, adquiere una mayor relevancia el axioma “tiempo es cerebro” y se reducen los tiempos de actuación frente al EE estableciendo: tiempo T1 (a partir del cual estaríamos ante un EE), siendo de 5 minutos para EEC y de 10 minutos para EE focal (EEF); y tiempo T2 (a partir del cual se produce daño neuronal que puede ser irreversible) siendo de 30 minutos para EEC y 60 minutos para EEF [1].

Hasta el momento, se habían considerado cuatro estadios de EE atendiendo a la duración y respuesta al tratamiento (Figura 1) [2]:

Figura 1 Estadios del EE según duración y respuesta al tratamiento



Magro y cols, realizan una revisión, basada en estudios preclínicos y observacionales, en la que se sugiere una categoría “estadio 1 plus” que podría beneficiarse de una politerapia precoz y englobaría los casos de EE sin tratamiento previo con duración prolongada (≥ 10 min), con etiología aguda y con fenómenos no motores prevalentes [3].

La mayor accesibilidad al EEG urgente y la uniformidad y precisión en la definición y clasificación del EE permiten una rápida identificación e instauración de tratamiento apropiado cuya demora se ha relacionado con una mayor morbilidad. Un 37-70% de los pacientes presentan EEC y el 38-50% de ellos desarrollan un EENC [4-5]. La mortalidad asociada a EE no ha variado en los últimos años a pesar de las mejoras en su abordaje y tratamiento constituyendo alrededor del 10% de las muertes relacionadas con epilepsia [4].

Evidencias	Nivel
La duración del EE es el único factor pronóstico modificable	I
Considerando la duración y respuesta al tratamiento, puede establecerse una nueva categoría dentro del EE precoz que se beneficiaría de una politerapia temprana	IV

Pregunta 15.2.-¿Cómo se diagnóstica el EEC y cuál es el manejo inicial en el área de urgencias?

a. Datos semiológicos: Escala ADAN.

La definición de EE viene marcada por la duración de las CE y éstas nos permiten llegar a un diagnóstico objetivo en pacientes con epilepsia conocida o en primeras CE cuando la semiología es clara. El diagnóstico de EE se fundamenta en la anamnesis.

Si no presenciamos el inicio del EE y nos encontramos ante cuadros de alteración del nivel de consciencia o con síntomas sutiles, que pueden ocurrir después de una CE con evolución tónico-clónica, la sospecha clínica de EE es la clave para el diagnóstico precoz.

Una herramienta de apoyo es la escala ADAN que nos permite identificar CE con riesgo de evolucionar a EE. Esta escala se basa en la observación clínica de una serie de síntomas y signos que se presentan con más frecuencia en pacientes que desarrollan un EE (Tabla 2) [6]. Una puntuación de 2 o más se asocia a un mayor riesgo de EE y nos debe poner en alerta para iniciar un tratamiento adecuado.

Tabla 2

E) Escala ADAN (predicción probabilidades de presentar un EE)

Escala de Adan (alta probabilidad de Estado Epiléptico > 1 punto)	Sí (1)	No (0)
Presenta algún trastorno del habla / lenguaje? no lenguaje por disminución del nivel de conciencia, disartria, afasia, habla incoherente		
¿Presenta desviación ocular? con duración mayor de 5 minutos		
¿Presenta automatismos? movimientos automáticos y repetitivos a nivel bucal o de extremidades sin objetivo aparente		
Número de crisis motoras en las últimas 12 horas (incluye cualquier tipo de crisis de semiología motora: CTCG, focal motora)	0-1 (0)	2 (1)
		>2 (2)

Bajo riesgo: 0-1

Riesgo Medio: 2

Alto Riesgo > 2

b. Pruebas de laboratorio

Dan información sobre la etiología y guían el tratamiento. En todos los casos se debe realizar analítica que incluya un perfil básico con iones pues la hiponatremia e hipomagnesemia son causa de EEC y un nivel reducido de fósforo se asocia a CE y no a crisis disociativas o síncope.

En EEC algunos valores en sangre pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial con trastornos del movimiento (disonía, temblor mioclónico) y con las crisis disociativas funcionales que con frecuencia plantean un desafío diagnóstico. Varios estudios han confirmado la utilidad de los valores tras una convulsión de los niveles de prolactina medidos entre 10 a 20 minutos tras ella y de lactato en las 2 horas siguientes, para el diagnóstico diferencial interpretados dentro del contexto clínico, pues se elevan en CE y no en otro tipo de eventos [7-8].

En caso de pacientes con epilepsia conocida, se deben tener niveles de los MAC que estén tomando, ya que la falta de adherencia es la primera causa de EE en estos casos.

Es importante determinar tóxicos ya que su consumo puede ser causa de EE o de otras situaciones clínicas que confundan con EE como temblor, mioclonías o distonías.

La punción lumbar puede estar recomendada en algunos casos si hay síntomas de infección o de una probable etiología inmunológica.

c. EEG

La monitorización con vídeo EEG (VEEG), que la mayoría de las guías coinciden que debería ser prolongada, es fundamental para establecer el diagnóstico, detectar situaciones potencialmente tratables (Tabla 3), guiar el tratamiento y adecuarlo cuando la clínica aparentemente ha cesado.

En el EE con síntomas motores prominentes ayuda a descartar otras situaciones no relacionadas con la epilepsia como los trastornos del movimiento o las crisis disociativas.

Se ha intentado establecer una escala que permita evaluar la evolución del EEC en función de los hallazgos del EEG [9].

Tabla 3. Hallazgos de la monitorización VEEG

CE sutiles/eléctricas	- Definidas como actividad rítmica evolutiva de al menos 10 segundos de duración
Patrones de EE sin síntomas motores prominentes	- Patrones EEG de Salzburgo - CE sutiles o eléctricas
Lentificación difusa y ondas de morfología trifásicas EEG normal durante la clínica	- Encefalopatías de diversa etiología - Patologías no epilépticas (crisis disociativas, trastornos del movimiento)

d. Neuroimagen

La realización de una prueba de imagen urgente se recomienda en todos los pacientes con EE pues ayudan al diagnóstico etiológico, siendo la TC cerebral habitualmente la técnica de elección por su mayor disponibilidad y su inmediatez.

Por otra parte, y derivado principalmente del desarrollo técnico de secuencias de difusión y perfusión en RM y TC multimodal, incluido el PET-FDG cerebral, la neuroimagen puede jugar un papel decisivo en el propio diagnóstico del EE. Este hecho afecta principalmente a situaciones de alteración de consciencia o déficit neurológico focal inicial o tras un EEC, en las que la sospecha diagnóstica es de EENC o EE focal con síntomas sutiles [10].

Evidencias	Nivel
La anamnesis es fundamental para llegar al diagnóstico de EE	IV
La escala ADAN indica el riesgo de progresión a EE	I
El nivel de prolactina y lactato pueden ayudar al diagnóstico diferencial de CE convulsivas interpretado en el contexto clínico	III
La monitorización EEG continua puede mejorar el pronóstico de los pacientes en EE	III
Las pruebas de neuroimagen son un estudio complementario esencial en EE	III

Pregunta 15.3.- ¿Cómo influyen la instauración precoz de tratamiento y la politerapia temprana en la reducción de complicaciones y mejora de los resultados clínicos en pacientes con EEC?

Varios estudios preclínicos han determinado que durante la actividad epiléptica prolongada tiene lugar la internalización de los receptores GABA-A sinápticos y el aumento de cloro intracelular, además de la migración hacia la sinapsis de receptores NMDA y AMPA, favoreciendo en su conjunto un estado de hiperexcitabilidad neuronal y la continuidad de las crisis [11]. Atendiendo a esta hipótesis de tráfico de receptores, se plantea el uso de una politerapia precoz que incluya la combinación de un agonista de los receptores gabaérgicos y un antagonista de los receptores NMDA [12].

A. Líneas generales y fundamentos del tratamiento del EEC

Teniendo en cuenta que ya desde el primer momento en el que ocurren las CE, se están produciendo cambios a nivel celular, que pueden dificultar nuestra actuación posterior, el tratamiento del EE debe iniciarse lo más rápidamente posible. El objetivo ideal es evitar llegar a la situación de EE y poder bloquear la CE en los primeros minutos [13].

El EEC entraña una gravedad, que requiere de una actuación precoz y multidisciplinar. Los objetivos del tratamiento son: 1) el control precoz de las CE 2) mantenimiento de una situación hemodinámica estable 3) evitar complicaciones a largo plazo.

Simultáneamente al tratamiento con MAC, es fundamental desde el inicio vigilar la vía aérea y administrar oxígeno 100% desde los primeros minutos. La administración de vitaminas como tiamina o piridoxina hasta tener un estudio etiológico se considera en algunas guías dados los beneficios en algunos casos y la ausencia de riesgos significativos [13].

El tratamiento con MAC debe administrarse en los primeros minutos en el lugar de inicio de las CE, que muchas veces es a nivel extra-hospitalario. Aunque la mayoría de las guías indican un tratamiento escalonado, cada vez es más la evidencia que aboga por una bi o politerapia precoz [14].

B. Medicamentos anticrisis

B.1. Benzodiacepinas:

En la fase extra-hospitalaria, las BZD adquieren un papel relevante y deben tener un uso más generalizado por los familiares de los pacientes con riesgo de EE. La posibilidad de la administración por vía rectal (diazepam), oral o nasal (midazolam), facilita su uso precoz, antes de que se inicien los procesos que determinan la resistencia al tratamiento y la ineficacia de los fármacos. Las BZD son los únicos MAC con suficiente evidencia científica (recomendación IA) como tratamiento inicial del paciente con CE y EE. Son seguras y eficaces, y el uso precoz, en los primeros 5 minutos, se asocia con un mejor control de las CE y una disminución de la morbilidad en EE y en crisis en acúmulos [15].

En la fase pre-hospitalaria en el domicilio se prioriza la utilización de MAC por vía oral/nasal fácilmente administrables y con acción inmediata: midazolam (MDZ) nasal (IN), oral (VO) e intramuscular (IM), lorazepam (LZP) oral y diazepam (DZP) rectal. Las dos oficialmente aprobadas son el DZP rectal y el MDZ IM; otras opciones como el MDZ IN, bucal u oral (en menores de 18 años sí están en ficha técnica), LZP VO o DZP VO se pueden utilizar como fuera de ficha técnica ("off-label"). En un metanálisis se analizó la eficacia de estas BZD por vía no IV comprobando que tanto MDZ IM como IN eran eficaces en controlar las CE [16]. Si se dispone de acceso venoso las BZD IV son de elección, y el DZP y LZP han demostrado una eficacia similar. Al no disponer de LZP en nuestro medio, el DZP es la BZD IV de elección por su mejor nivel de evidencia y recomendación (IA), aportando como ventajas un inicio de acción rápido (1-3 minutos) y efecto poco duradero (10-30 minutos). El MDZ IV es otra opción de características similares, que se suele utilizar más como MAC de tercera línea. El clonazepam (CZP) IV es una buena alternativa a las anteriores, con inicio de acción más lento (3-10 minutos) pero con efecto más duradero (12 horas) por lo que resulta de interés en crisis en acúmulos y como terapia de mantenimiento en EE. Respecto al CZP, tenemos que advertir que en el 2016, en un informe del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) se incluyeron varios MAC como fármacos de alto riesgo para el personal laboral en edad reproductiva, indicando medidas especiales para su administración. Uno de ellos es el CZP, y en este caso se advierte que se debe administrar con guante simple (grupo 3).

A pesar del potencial riesgo de depresión respiratoria con BZD, la incidencia es mayor en los pacientes con EE no tratados respecto a los que recibían una dosis adecuada de tratamiento.

Evidencias	Nivel
Las BZD son los únicos MAC con evidencia probada de su eficacia en los primeros minutos de un EE	I
MDZ IN e IM ha demostrado eficacia para controlar crisis convulsivas	I

Pregunta 15.4.- En el EEC establecido, ¿el empleo de un determinado medicamento anticrisis (MAC) es más efectivo respecto a otro en cuanto a control de las crisis, mejora de la supervivencia y disminución de las complicaciones neurológicas?

B.2. MAC de segunda línea

Como ya hemos adelantado, cada vez hay más recomendaciones para administrar estos MAC de forma más precoz (primeros 5 minutos en EEC) simultáneamente a las BZD, independientemente de si han controlado o no las CE. El retraso en el inicio de la administración de estos MAC, así como la administración a dosis infraterapéuticas se asocia mayor refractariedad y peor pronóstico por lo que en caso de no disponer de EEG inmediato para monitorizar el resultado de las BZD, si la clínica es sospechosa, se recomienda administrar las dosis de carga de estos MAC recomendadas para EE.

Es importante ajustar bien las dosis al peso de los pacientes ya que tratar con dosis infraterapéuticas es una de las causas más frecuentes de falta de eficacia.

Los MAC IV disponibles para el tratamiento del EE son fenitoína (PHT) y fosfenitoína (fPHT) (no disponible en España), fenobarbital (PB), valproico (VPA), levetiracetam (LEV), lacosamida (LCM) y brivaracetam (BRV). Sólo se ha llevado a cabo en los últimos años un ensayo clínico [17] para comparar la eficacia en el control de las CE entre fPHT, VPA y LEV. Los resultados mostraron una eficacia similar de los tres MAC en el control de las crisis por lo que la elección del MAC viene determinada sobre todo por el perfil de seguridad y del paciente, reconociendo prescripción fuera de ficha técnica en la mayoría.

La LCM tiene también buen perfil farmacológico, y con eficacia no inferior a fPHT, demostrado en EE focal no convulsivo [18].

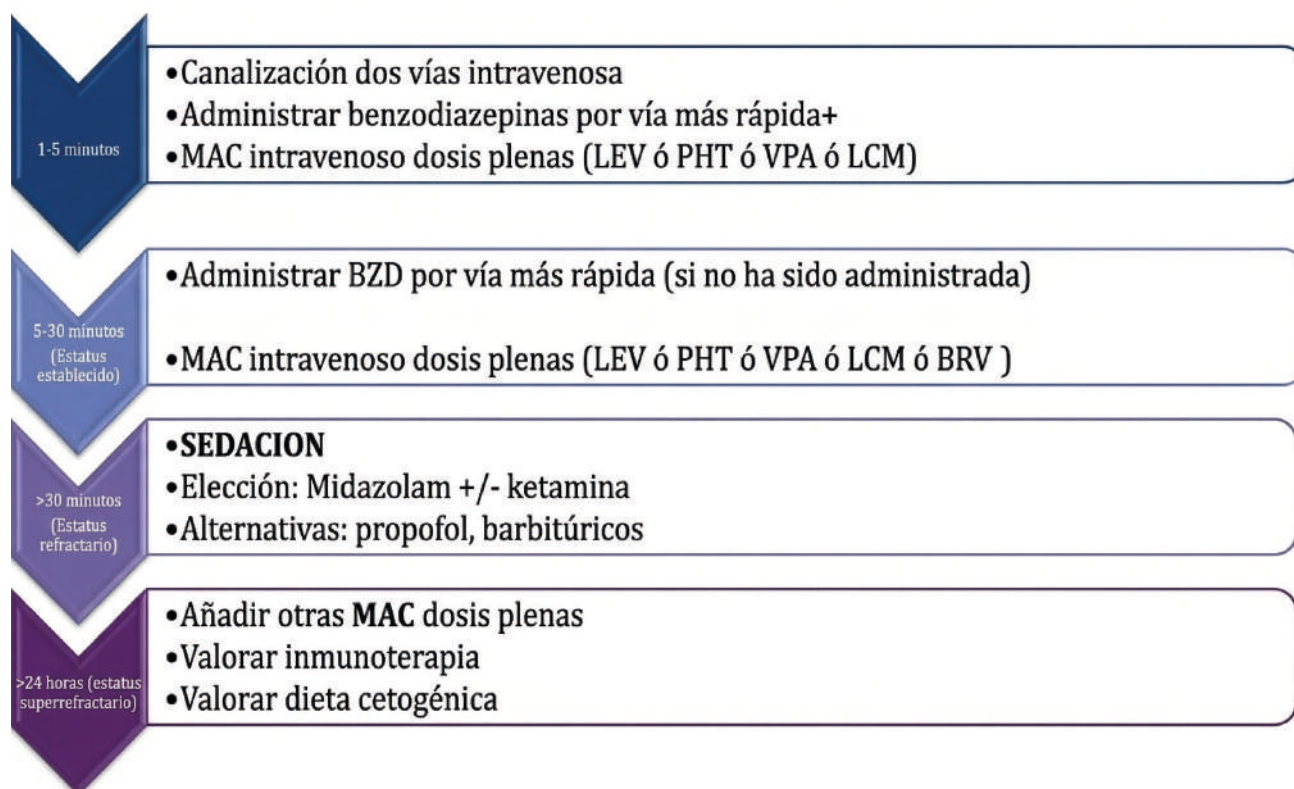
El BRV un nuevo MAC IV de la familia del LEV, que muestra mayor afinidad por la proteína SV2A y por ende mayor eficacia, se considera también como tratamiento del EE convulsivo basándonos en resultados de varias series clínicas [19].

El topiramato (TPM) administrado por sonda nasogástrica en pacientes con epilepsia generalizada es otra alternativa a los anteriores en dosis de 200-400 mg [20] y el perampanel (PER) a dosis altas 12-16 mg también es otra opción interesante por su mecanismo de actuación sobre receptores antiNMDA, que se expresan a partir de los primeros minutos de evolución [21].

Como ya se ha mencionado, las evidencias de los trabajos en pacientes con EE, apoyan la utilización de una biterapia o politerapia precoz para el tratamiento urgente de las crisis que se prolongan y cumplen criterios de EE. Se recomienda administrar BZD y MAC de segunda línea en los primeros 15 minutos tras el inicio de cualquier tipo de crisis (Figura 2) [14].

Si se sospecha una causa inmunomediada del estado epiléptico, se recomienda el tratamiento con inmunoterapia dentro de las 72 horas posteriores al inicio [13].

**Figura 2: Manejo del EEC (modificada del documento
Proceso Asistencial Comunidad de Madrid)**



Evidencia	Nivel
En EE refractarios a BZD, LEV presenta una efectividad similar a los MAC tradicionales como PHT o VPA con mejor perfil de efectos adversos	I
En cualquier EE se debe considerar una politerapia precoz	I

Pregunta 15.5.- Existe un anestésico intravenoso superior a otro y debe el tratamiento estar dirigido a alcanzar un patrón específico en el EEG, en términos de control de crisis y mejora del pronóstico neurológico a largo plazo en el EEC refractario?

Dentro de los MAC de 3º línea consideramos los anestésicos intravenosos. Es aconsejable iniciar el tratamiento en <30 minutos en el EEC. En el EEF se opta por un manejo más conservador, si existe alteración de consciencia se plantea la sedación a los 60 minutos de su inicio y si está preservada se puede optar por la combinación de MAC de segunda línea (incluso por vía oral o por sonda nasogástrica), monitorizando los cambios mediante EEG e individualizando la decisión de inducción a coma si no hay respuesta.

No existe una evidencia consistente que respalde la superioridad entre anestésicos quedando la elección condicionada a las características individuales y comorbilidades del paciente, posibles efectos adversos y la experiencia profesional de cada centro. De manera general, se recomienda no prescribir más de 3-4 MAC para evitar posibles interacciones farmacológicas.

Actualmente, el MDZ es la opción más frecuentemente empleada, seguida de propofol [22]. Ambos tienen una eficacia y seguridad comparables, con un riesgo menor de complicaciones con respecto a los barbitúricos [5,22]. En la revisión sistemática de *Au y cols* [22] se determinó una menor tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron Propofol, aunque en su mayoría tenían antecedentes de epilepsia relacionado con un mejor pronóstico.

Estudios recientes investigan el uso de anestésicos inhalados para el tratamiento de emergencias médicas como el EE. *Gorsky y cols* realizaron una revisión sistemática, en su mayoría casos clínicos y series de casos, encontrando que en más de la mitad de los pacientes con EE el anestésico inhalado prevenía la recurrencia de crisis (54%) y permitía la desescalada a otras terapias (62%). La mejoría clínica se conseguía en un 90% de los casos, de los cuales el 77% presentó algún efecto adverso de tipo cardiovascular (arritmia e hipotensión) aunque con una tasa de mortalidad baja. Estos fármacos potencian la inhibición gabaérgica, generan menos tolerancia, se eliminan fácilmente y ofrecen mayor optimización en la sedación requerida, pero la evidencia para su uso en EE es aún baja [23].

En cuanto al registro EEG, existen algunas publicaciones donde se señala que el patrón “brote-supresión” y “supresión completa” no conlleva un mayor control del EER a expensas de una sedación más profunda que sí podría asociarse a un aumento de complicaciones y peor pronóstico. Tampoco existe una evidencia concluyente en cuanto a la duración de la sedación y el “weaning”. En general, se recomienda mantener el tratamiento durante 24-48h, aunque podrían plantearse modalidades más cortas empleando una mayor dosis de infusión con resultados similares [5]. En cuanto a la retirada de anestésicos, ha de hacerse de manera progresiva, bajo monitorización estrecha con EEG en las 12-24 horas siguientes a la interrupción de la sedación. En caso de recurrencia, debe reinstaurarse el tratamiento con anestésicos intravenosos hasta el control de crisis.

Los datos hasta el momento proceden en su mayoría de estudios pequeños, no aleatorizados, de carácter retrospectivo y heterogéneos por lo que deben interpretarse con precaución.

Evidencias	Nivel
No existe un anestésico intravenoso más eficaz que otro para el tratamiento del EER. MDZ y propofol tienen un perfil de eficacia similar y son más seguros que los barbitúricos	III
Los anestésicos inhalados pueden ser una opción terapéutica eficaz y práctica en el EER	IV
No existe un patrón objetivo de EEG relacionado con mayor control de crisis y mejor pronóstico en el EE	IV

Pregunta 15.6.- ¿El empleo temprano de ketamina en EE en fase refractaria es más efectivo que los MAC convencionales en cuanto al control de la actividad epiléptica, pronóstico y neuroprotección?

La ketamina es un fármaco que actúa como antagonista no competitivo de los receptores NMDA considerado hasta el momento dentro del grupo de los MAC de 3ª línea. Recientemente ha cobrado relevancia su uso precoz como anestésico atendiendo a la fisiopatología del EE previamente referida.

Existen revisiones recientes como la de *Mingyuan y cols*, donde se analizó la seguridad y eficacia de ketamina frente al EESR a través del análisis de 11 trabajos, principalmente de carácter retrospectivo, instaurándose el tratamiento entre 5 h y 26 días tras EESR, con una dosis media de 2-4 mg/kg/h (dosis

máxima 15 mg/kg/h) y una duración entre 1-5 días de tratamiento. La tasa de respuesta fue de >50% en la mayoría de los trabajos (entre 36,36%-91%) [24]. Ketamina mostró un perfil hemodinámico más favorable que otros anestésicos y, en la mayor parte de casos, no hubo efectos adversos que limitaran el tratamiento.

Cabe considerar además su efecto neuroprotector respaldado por estudios sobre modelos animales donde se ha demostrado que existe un mecanismo de daño neuronal dependiente de NMDA y glutamato durante el EER [12].

Evidencia	Nivel
La ketamina es una opción a considerar como tratamiento anestésico precoz en el EER y EESR por su acción anti-NMDA y su efecto neuroprotector	IV

Recomendaciones	Grado
El EEG ayuda al diagnóstico diferencial en algunos casos de EE	B
La monitorización EEG continua mejora el pronóstico del EE	B
El uso de técnicas de imagen como el Tc craneal con perfusión pueden ser útiles en el diagnóstico del EE	B
El uso de secuencias de ALS y DWI en RM podría resultar de utilidad en el diagnóstico de algunos casos de EE	C
La primera línea de tratamiento en el EE convulsivo lo constituyen las BZD, de elección IV, administrándose en los 5 primeros minutos del episodio	A
En el EE convulsivo se debe usar una politerapia precoz	R-SADE
En el EEC refractario se recomienda la inducción de coma con anestésicos intravenosos. MDZ y propofol tienen un perfil de eficacia y seguridad similar por lo que se prefieren frente a barbitúricos	B
La ketamina es una opción a considerar como tratamiento anestésico precoz en EE refractario	R-SADE

BIBLIOGRAFÍA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
2. Johnson EL, Kaplan PW. Status epilepticus: Definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):647-651. doi: 10.1055/s-0040-1718719.
3. Magro G. Early Polytherapy for Probably Benzodiazepine Refractory Naïve Status Epilepticus (Stage 1 Plus). *Neurol Int.* 2025 Jan 19;17(1):11. doi: 10.3390/neurolint17010011
4. Leitingner M, Trinka E, Giovannini G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: a population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia* 2019;60(1):53-62. 22. doi: 10.1111/epi.14607.
5. Rossetti AO. Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: Therapeutic Options and Prognosis. *Neurol Clin.* 2025 Feb;43(1):15-30. doi: 10.1016/j.ncl.2024.07.002.
6. Luis Restrepo-Vera J, Sala-Padró J, Parejo-Carbonell B, et al. Identifying risk for status epilepticus with the adan scale: a prospective multicenter validation study. *Emergencias.* 2024 jun;36(3):197-203. doi: 10.55633/s3me/020.2024.
7. Shimmura M, Takase KI. Clinical utility of serum prolactin and lactate concentrations to differentiate epileptic seizures from non-epileptic attacks in the emergency room. *Seizure.* 2022 Feb;95:75-80. doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.014.
8. Patel J, Tran QK, Martinez S, et al. Utility of serum lactate on differential diagnosis of seizure-like activity: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2022 Nov; 102:134-142. doi: 10.1016/j.seizure.2022.10.007.
9. Hanin A, Demeret S, Nguyen-Michel VH, et al. Continuous EEG monitoring in the follow-up of convulsive status epilepticus patients: A proposal and preliminary validation of an EEG-based seizure build-up score (EaSiBUSSEs). *Neurophysiol Clin.* 2021 Mar;51(2):101-110. doi: 10.1016/j.neucli.2021.01.006.
10. Meletti S, Monti G, Mirandola I, et al. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia.* 2018;59 suppl 2:113-119. doi: 10.1111/epi.14499.
11. Naylor DE. In the fast lane: Receptor trafficking during status epilepticus. *Epilepsia Open* 2023, 8 (Suppl. S1), S35-S65. doi: 10.1002/epi4.12718.
12. Niquet J, Lumley L, Baldwin R, et al. Early polytherapy for benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2019 dec;101(pt b):106367. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.011.
13. Gettings JV, Mohammad Alizadeh Chafjiri F, Patel AA, et al. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo. *Lancet Neurol.* 2025 jan;24(1):65-76. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00430-7.
14. García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, et al. Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement. *Emergencias.* 2020;32(5):353-362. PMID: 33006837.
15. Gaínza-lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, et al. Timing in the treatment of status epilepticus: from basics to the clinic. *Seizure.* 2019;68:22-30. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.021.
16. Arya R, Kothari H, Zhang Z, et al. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: a network meta-analysis. *Neurology.* 2015 nov 24;85(21):1859-68. doi: 10.1212/WNL.0000000000002142.

17. Cock HR, Coles LD, Elm J, et al. Lessons from the established status epilepticus treatment trial. *Epilepsy Behav.* 2019 dec;101(pt b):106296. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.049.
18. Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, et al. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. *Ann Neurol.* 2018 jun;83(6):1174-85. doi: 10.1002/ana.25249.
19. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: a multicenter registry. *Epilepsia* 2019;60(8):1593-1601. doi: 10.1111/epi.16094.
20. Brigo F, Bragazzi NL, Igwe SC, et al. Topiramate in the treatment of generalized convulsive status epilepticus in adults: a systematic review with individual patient data analysis. *Drugs.* 2017 jan;77(1):67-74. doi: 10.1007/s40265-016-0672-2.
21. Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, et al. Perampanel for treatment of status epilepticus in austria, finland, germany, and spain. *Acta Neurol Scand.* 2019; 139 (4): 369-175. doi: 10.1111/ane.13061.
22. Au YK, Kananeh MF, Rahangdale R. Treatment of Refractory Status Epilepticus With Continuous Intravenous Anesthetic Drugs: A Systematic Review. *JAMA Neurol.* 2024 May 1;81(5):534-548. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.0108.
23. Gorsky K, Cuninghame S, Jayaraj. Inhaled Volatiles for Status Asthmaticus, Epilepsy, and Difficult Sedation in Adult ICU and PICU: A Systematic Review. *Crit Care Explor.* 2024 feb 20;6(2): e1050.doi: 10.1097/CCE.0000000000001050.
24. Mingyuan Y, Tianye S, Jinmin L. The efficacy and safety of ketamine in the treatment of super-refractory status epilepticus: a systematic review. *J Neurol.* 2024 jul;271(7):3942-3952. doi: 10.1007/s00415-024-12453-7.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

16

Diagnóstico y tratamiento farmacológico del Estado Epiléptico No Convulsivo

AUTORES:

- José David Herrera García
- Miguel Quesada López

REVISOR:

- Benito Galeano Bilbao

Pregunta 16.1.- ¿Cómo se define y clasifica el estatus epiléptico no convulsivo (EENC)?

En 2015, La Liga internacional contra la Epilepsia (en inglés International League against Epilepsy - ILAE) propuso una nueva definición del estatus epiléptico (EE) a través de la determinación de dos puntos temporales bien definidos. Por tanto, se define como una condición resultante del fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de las crisis o de la activación persistente de los mecanismos que las inician, lo que conduce a una duración anormalmente prolongada (más allá del tiempo t1) y con potencial de producir consecuencias a largo plazo (más allá del tiempo t2), como daño neuronal o alteraciones en las redes neuronales [1]. Ambos puntos temporales dependen del tipo de EE (Tabla 16.1).

**TABLA 16.1: tiempos T1 y T2
para los EE no convulsivos (EENC)**

Tipo de EE	T1 o tiempo a partir del cual se debe iniciar el tratamiento.	T2 o tiempo a partir del cual puede haber daño neuronal.
Focal con alteración de la consciencia	10 minutos	> 60 minutos
EE de ausencia	10 – 15 minutos	desconocido

Atendiendo a la clasificación de los EE de la ILAE [1], el EENC es aquel que no asocia actividad motora evidente clínicamente. Si añadimos la variable del nivel de consciencia, podemos considerar dos grandes tipos: EENC con alteración de la consciencia o con coma (también conocido como EE “sutil”) y EENC sin coma o alteración de la consciencia. Dentro de estos dos grandes grupos se pueden distinguir otros subtipos (Tabla 16.2) [1, 2]

TABLA 16.2: Tipos de EE SIN actividad motora prominente.

CON COMA O CON ALTERACIÓN DE LA CONSCIENCIA	EE no convulsivo con coma	
SIN COMA O SIN ALTERACIÓN DE LA CONSCIENCIA	Generalizado	EE ausencia típica
		EE ausencia atípica
		EE ausencia mioclónica
	Focal	EE sin afectación del nivel de consciencia (aura continua)
		EE afásico
		EE con afectación de la consciencia
	Origen desconocido	

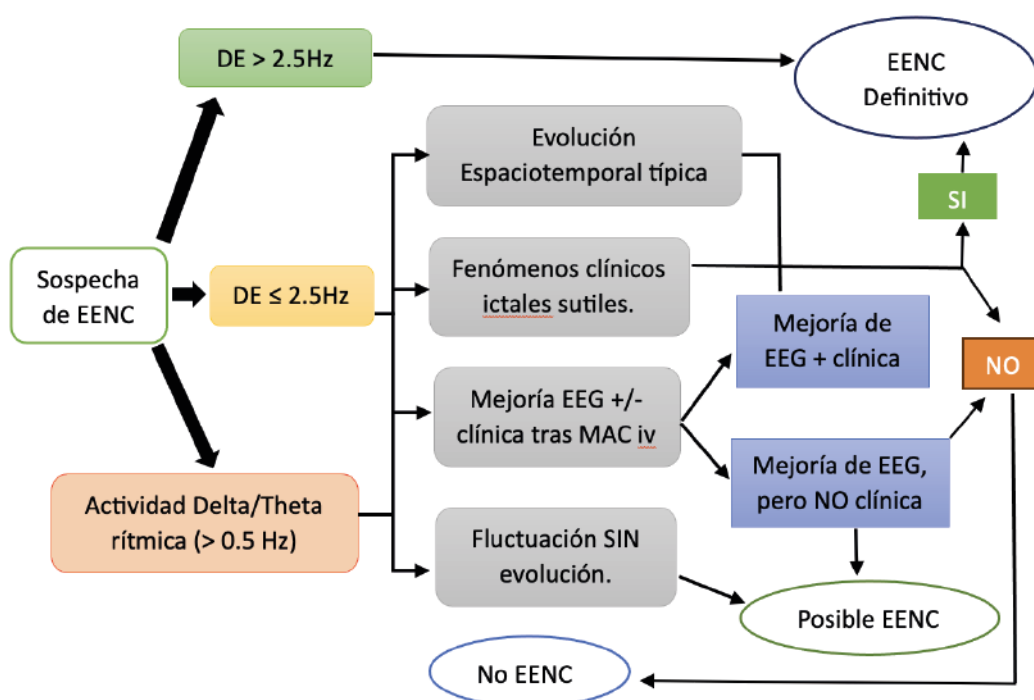
En cuanto a la definición de la refractariedad no existen diferencia entre los EE convulsivos y no convulsivos. Ver capítulo previo sobre el EEC (capítulo 15). Y se calcula según las series que ocurre entre el 14-46% de los casos [3].

Pregunta 16.2.- En pacientes con EENC en urgencias, ¿el uso de técnicas diagnósticas específicas mejora la precisión diagnóstica en comparación con un manejo menos específico?

El diagnóstico del EENC en el servicio de Urgencias (SU) es un proceso complejo que implica una combinación de sospecha clínica, hallazgos de EEG y, pruebas de neuroimagen. El EE sin actividad motora prominente a menudo se presenta con síntomas inespecíficos, como alteración del nivel de consciencia, signos motores sutiles o cambios de conducta [4].

El EEG es una herramienta esencial para el diagnóstico, ya que detecta patrones electrográficos característicos [5, 6]. Para ello se dispone de los Criterios del Consenso de Salzburg modificados (ver Figura 16.1) que permiten interpretar los hallazgos del EEG en casos sospechosos. Un estudio retrospectivo mostró una elevada precisión diagnóstica y una excelente concordancia entre evaluadores, al revelar una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 89,6%, con una precisión global del 92,5% [5]. En un estudio prospectivo de 2024, se evidenció una sensibilidad del 94% y una especificidad del 77%, con un valor predictivo negativo del 99% [6].

Figura 16.1: Criterios modificados de Salzburgo para el diagnóstico de EENC.



** Paciente con Encefalopatía epiléptica conocida, además debe cumplir al menos uno de los siguientes: Aumento de la frecuencia o mayor prominencia de los requisitos previos comparado con el EEG basal y cambios del estado clínico o Mejoría clínica + EEG tras la administración de MAC // DE: descarga epileptiforme. MAC: medicamento anticrisis.

Las imágenes de perfusión mediante Tomografía computerizada (TCP) y la resonancia magnética con secuencias arterial spin labelling (ASL) o imágenes potenciadas en difusión (DWI en inglés), se han convertido en herramientas útiles para identificar patrones de hiperperfusión cerebral característicos. El TCP ha demostrado una sensibilidad del 78% [7] y 88% [8] para detectar la hiperperfusión regional y una precisión diagnóstica sólida para el EENC, con un área por debajo de la curva receptor-operador (AUROC) de 0,79 y un valor predictivo negativo de 0.97 [9]. Respecto a las técnicas de resonancia magnética (RM), dos estudios prospectivos con un 48.3% (N 60) y un 42% (N 206) de formas de EENC mostraron anomalías en la RM relacionadas con EE en el 63,3% (74.2% en imágenes ponderadas DWI y 58.1% en imágenes ponderadas T2W/FLAIR) [10] y en el 45% (27% en DWI y 37% en ASL) [11] respectivamente.

En dos estudios retrospectivos en EENC exclusivamente, se indica que la ASL puede demostrar una hiperperfusión ictal con una sensibilidad del 76,2% y una especificidad del 100% [12]; y la combinación de DWI + ASL evidencia cambios ictales diagnósticos en el 73% de los pacientes [13].

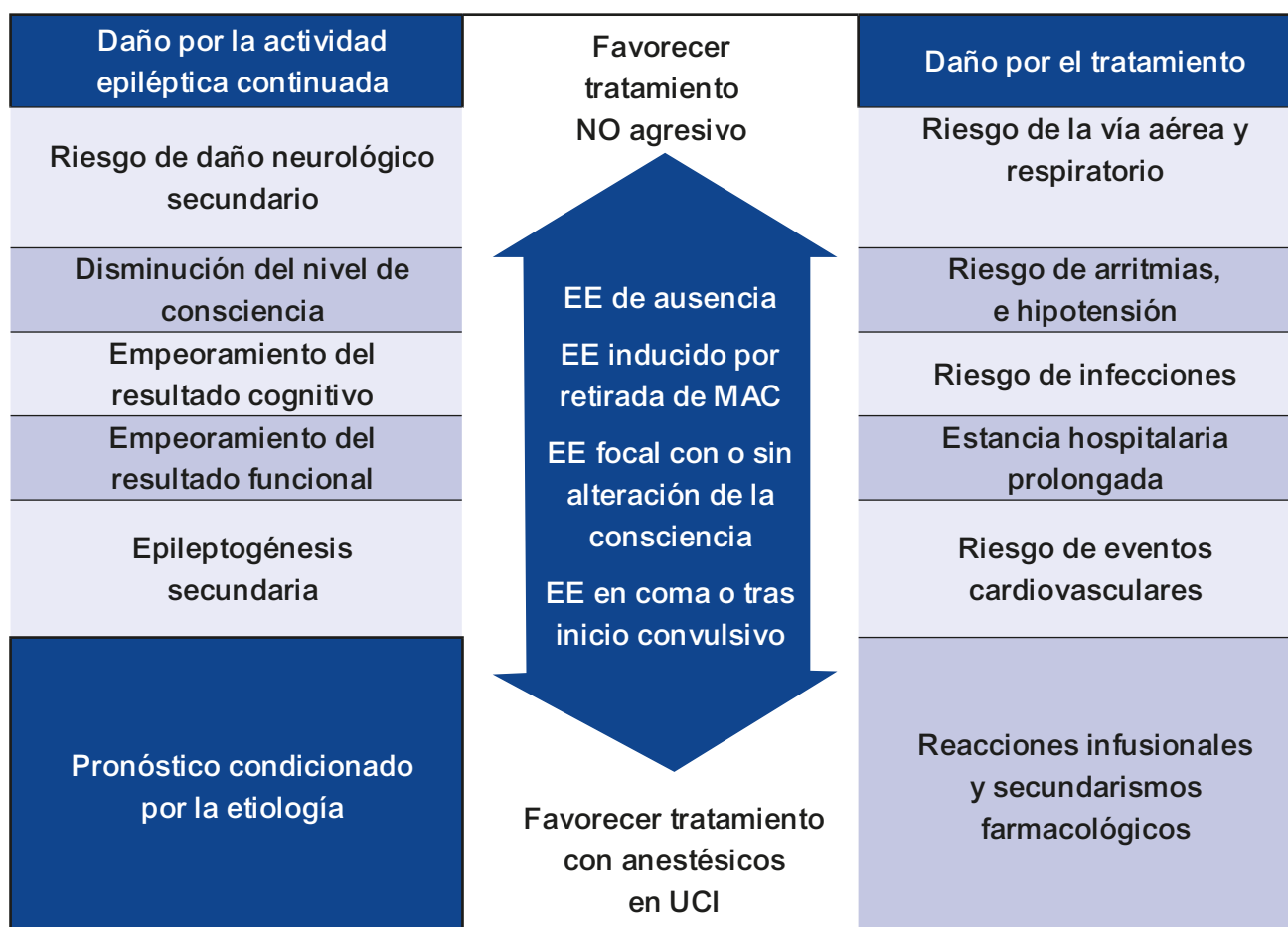
La SPECT demostró en un estudio prospectivo una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 89.5% [14]. Y en otro estudio retrospectivo, esta técnica clasificó correctamente al 91% de los pacientes con EENC que no presentaban hallazgos diagnósticos en el EEG [15].

Evidencias	Nivel
Los criterios modificados de Salzburg para el diagnóstico de EENC mediante EEG presentan una elevada precisión diagnóstica	II
Las técnicas de perfusión por Tomografía computerizada presentan una buena precisión diagnóstica para el EENC	II
Las secuencias de ASL y DWI de RM presentan una buena sensibilidad diagnóstica para el EENC	III

Pregunta 16.3.- En pacientes con EENC, el tratamiento agresivo tiene el mismo impacto en los resultados clínicos que el tratamiento agresivo para el EEC?

Aunque existe controversia y el nivel de evidencia es limitado, el nivel de agresividad terapéutica (en referencia al uso de anestésicos y uso de medidas intensivas) debería intentarse ajustar al contexto clínico del EE. En una reciente revisión sistemática de las guías de práctica clínica de manejo del EE (15 guías incluidas), se refleja como seis de estas guías recomiendan un tratamiento menos agresivo para el EENC que para el EE convulsivo [16]. Los factores que se deben tener en cuenta en la decisión terapéutica son (Figura 16.2):

Figura 16.2. Factores a considerar en la indicación de anestésicos e ingreso en UCI en el EENC.



- Etiología subyacente: los EENC con etiología sintomática aguda, como enfermedades cerebrovasculares o infecciones del SNC, tienden a ser más refractarios al tratamiento y están asociados con un peor pronóstico [17, 18]; estos casos a menudo pueden requerir tratamientos más agresivos. Por el contrario, en los casos EE de ausencia o epilepsias preexistente que experimentan EENC debido a factores como la retirada de MAC suelen responder mejor al tratamiento y tienen un mejor pronóstico [18].

- Riesgo de daño neurológico a largo plazo: algunos modelos animales orientan que la duración de la actividad epiléptica se podría asociar a peor pronóstico [19]. A nivel clínico, algunos estudios evidencian que la aparición de crisis eléctricas o descargas periódicas se asocia de manera independiente a un resultado pobre en pacientes ingresados en cuidados intensivos [20, 21]. En la misma línea, otros

estudios señalan que la densidad de crisis en el tiempo se correlaciona con un mayor riesgo de resultados cognitivos y neurológicos deficientes, tanto en niños [22] como en adultos [23].

- Complicaciones del tratamiento: el uso de medicamentos anestésicos en UCI puede asociarse con peores resultados, incluyendo mayores tasas de infección, mayor mortalidad, estancias hospitalarias más prolongadas y peor resultado funcional [24, 25]. Por el contrario, un único estudio retrospectivo refleja el posible beneficio del uso temprano de anestésico en EE (sin distinción entre EEC y EENC) [26].

Evidencia	Nivel
El manejo terapéutico menos agresivo puede ser adecuado en algunos EENC en función de la etiología subyacente, el riesgo de daño neurológico y de complicaciones derivadas del tratamiento	IV

Pregunta 16.4.-¿Cuál debe ser el tratamiento inicial ante un EE NO convulsivo en fase precoz?

Existe escasa evidencia acerca del manejo específico del EENC, siendo la mayoría de las recomendaciones terapéuticas superponibles al caso del EEC, teniendo en cuenta la diferencia en cuanto a agresividad y tiempos ya comentada previamente.

Las medidas generales iniciales no difieren a las comentadas en el Capítulo 14 (Tratamiento agudo de las crisis epilépticas). Se mantiene asimismo la indicación con BZD como primera línea de tratamiento, de elección IV si es posible, recurriendo a BZD no IV cuando no se disponga de acceso venoso, como se indica asimismo en el Capítulo 14. A pesar de esta clara indicación, los registros indican que en el caso específico del EENC, el tratamiento con BZD se administra en un porcentaje menor de casos que en otros tipos de EE, además de pautarse de manera infra dosificada en un mayor porcentaje de casos [27]. (Figura 16.3)

Evidencia	Nivel
La primera línea de tratamiento lo constituyen las BZD, de elección IV, recurriendo a BZD no IV cuando no se disponga de acceso venoso	I

Pregunta 16.5.- ¿Qué MAC se han evaluado específicamente en el escenario de un EE NO convulsivo refractario a tratamiento con BZD?

Hasta la fecha, solo se ha identificado un EC acerca de la eficacia y seguridad de los MAC en CE no convulsivas y EENC. El ensayo TRENDs (por sus siglas en inglés, *Treatment of Recurrent Electrographic Nonconvulsive Seizures*) fue un estudio de no inferioridad, prospectivo, multicéntrico, que randomizó pacientes con crisis epilépticas y EENC diagnosticados por EEG continuo con una duración entre 10 segundos y 30 minutos, refractarias al menos a 2 líneas de tratamiento previas. Los 74 pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente a recibir 400mg de LCM intravenoso o 20 mg/kg de fPHT intravenoso. El ensayo demostró la no inferioridad de LCM con similar tasa de eventos adversos [28]. Además, una RS que englobó 522 episodios de EE evidenció una eficacia similar de LCM en EENC y EEC, con una eficacia global del fármaco de un 57% [29].

En cuanto a BRV, en un estudio observacional retrospectivo reciente de 43 pacientes con estatus epiléptico, de los cuales 19 presentaron EENC (44,2%), se evidenció una respuesta similar en EEC y EENC (52,2% vs. 47,8% respectivamente, $p = 0,853$) [30].

Un estudio observacional reciente a 5 años comparando la efectividad en EE entre LEV, LCM, VPA y PHT intravenosos, no evidenció diferencias significativas entre los tratamientos; no obstante, en el subgrupo de EENC, VPA fue significativamente más eficaz que LEV (86% Vs. 62%, $p < 0,002$) [31]. Por otro lado, en otro estudio observacional retrospectivo unicéntrico para el tratamiento de EER, en el subgrupo de EENC sin coma no se obtuvieron diferencias de efectividad entre LEV, VPA y LCM; PHT se demostró ineficaz, aunque es de señalar que fue utilizada en dosis significativamente menores a las recomendadas en casos de EE [32].

Teniendo en cuenta el manejo menos agresivo recomendado en multitud de guías y consensos de expertos, en el caso de un EENC se recomienda, tras una primera y posible segunda pauta de BZD, valorar una biterapia precoz en los 20 primeros minutos con combinación BZD + MAC. Hasta los 60 minutos, si no hay respuesta, valorar combinación con un segundo MAC. A partir de 60 minutos, individualizando según las características del paciente y la situación clínica, valorar mayores combinaciones de MAC (incluso VO a través de sonda nasogástrica si precisa, habiendo reportes con PGB, TPM, CBZ, OXC, PER), considerando a partir de dicho tiempo pasar al tercer nivel de tratamiento en determinados escenarios clínicos [33-36]. (Figura 16.3)

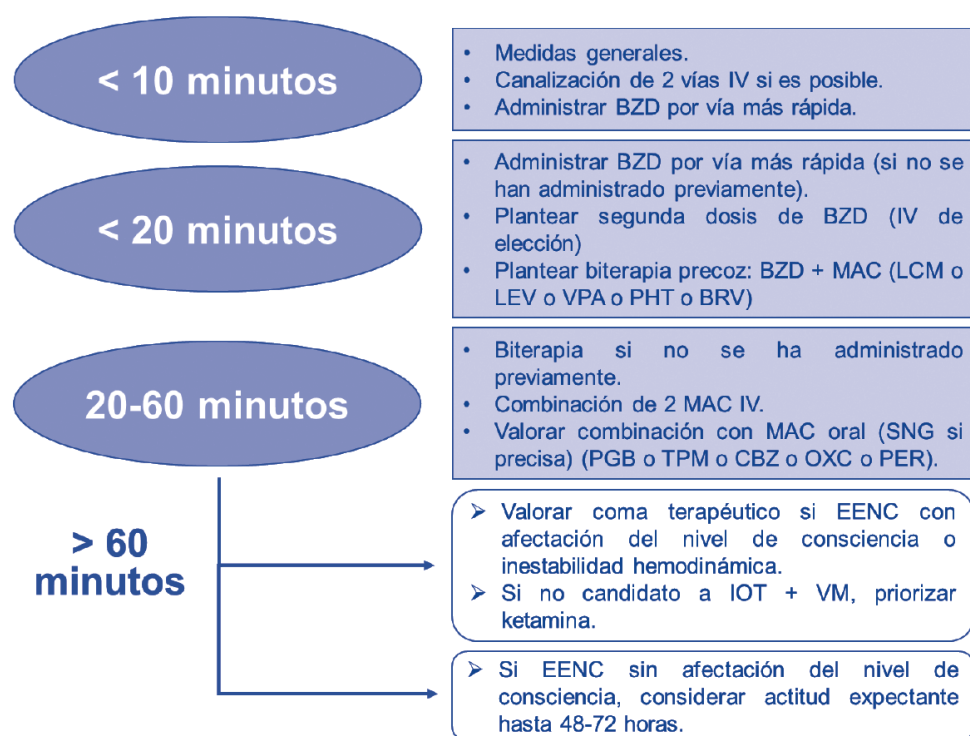
Evidencias	Nivel
En EENC, LCM es no inferior a fPHT en términos de eficacia, presentando un perfil de seguridad favorable y con mejor comportamiento en cuanto a interacciones farmacológicas	I
En EENC, los MAC más recientes como LEV, LCM o BRV presentan una efectividad similar a los tradicionales como PHT o VPA	III
En EENC, se debe considerar la combinación de BZD + 1 MAC o varias líneas de MAC (incluso VO con SNG si se precisa), previo a valorar una sedación en función de la situación clínica del paciente	IV

Pregunta 16.6.- ¿Qué terapias de tercera línea se han evaluado en el caso específico de un EENC refractario y superrefractario?

No existe una evidencia suficiente acerca de la indicación y manejo anestésico en el caso específico del EENC, basándose las recomendaciones en guías y consenso de expertos. Se debe plantear un coma terapéutico en caso de EENC con bajo nivel de consciencia o con compromiso hemodinámico, que no hayan respondido a líneas previas de tratamiento, a partir de los 60 minutos de inicio del cuadro. En caso de EENC sin alteración del nivel de consciencia, se recomienda individualizar en función de la edad y comorbilidad del paciente, pudiendo plantearse una actitud expectante a la espera de comprobar respuesta a tratamiento pautado hasta 48-72 horas.

En cuanto al manejo farmacológico y posología en este escenario, no hay recomendaciones específicas en el EENC diferentes a las establecidas en el EEC. Sí que cabría priorizar el uso de ketamina en aquellos pacientes refractarios y superrefractarios en los que se requiera sedación y no sean tributarios a IOT + VM [35]. (Figura 16.3).

Figura 16.3. Algoritmo de tratamiento propuesto en EENC.



Pregunta 16.7.- ¿Qué factores pronósticos cabe considerar en el caso de un EE NO convulsivo?

El EENC se asocia a una elevada morbimortalidad, condicionada en gran medida por la etiología subyacente, la edad y el retraso diagnóstico, siendo comparable o incluso superior en determinadas series a la observada en el EEC [31]. Este hecho puede ser debido en parte al frecuente retraso diagnóstico en este tipo de estatus, con el consecuente retraso en la aplicación de tratamientos, así como también a la mayor edad y comorbilidad de los pacientes con EENC.

Los estudios para el desarrollo de escalas pronósticas en EE incluyen de manera infrarrepresentada o nula pacientes con EENC. De esta manera, en sucesivas series de EENC se muestra un rendimiento y precisión francamente menor de escalas ampliamente utilizadas como la STESS (*Status Epilepticus Severity Score*), mSTESS (la versión modificada de la anterior), EMSE (*Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus*) o END-IT (*encephalitis, NCSE, diazepam resistance, imaging features and tracheal intubation score*) [37,38]. En este escenario clínico concreto, se ha desarrollado a raíz de un estudio observacional retrospectivo de 116 EENC, la escala SACE (*seizures, age, coma, EEG evolution*) [38], que muestra en esta muestra un rendimiento mejor que las anteriores escalas, presentando una sensibilidad del 77%, una especificidad del 74% y una precisión global del 76% para un punto de corte ≥ 3 para predecir mortalidad hospitalaria. (Tabla 16.3)

Tabla 16.3. Escala SACE.

Factor	Puntuación
Historia de crisis	+1
Edad < 75 años	+1
EENC sin coma	+2
Criterio de Salzburgo A2 (descargas epileptiformes o actividad rítmica con evolución típica morfológica, espacial y temporal)	+1

En el caso de EENC sin afectación del nivel de consciencia, una etiología potencialmente fatal y una duración del EE > 100 horas se han asociado a un peor pronóstico a corto y largo plazo [39].

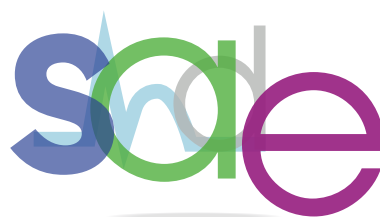
Recomendaciones	Nivel
Es recomendable el uso de los criterios modificados de Salzburg para el diagnóstico mediante EEG del EENC	B
El uso de técnicas de imagen como el Tc craneal con perfusión pueden ser útiles en el diagnóstico del EENC	B
El uso de secuencias de ASL y DWI en RM podría resultar de utilidad en el diagnóstico de algunos casos de EENC	C
El tratamiento del EENC debe ser individualizado, considerando la etiología subyacente y el riesgo de daño neurológico. Un enfoque más conservador puede ser adecuado dependiendo del contexto	R-SAdE
La primera línea de tratamiento en el EENC lo constituyen las BZD, de elección IV, administrándose en los 10 primeros minutos del episodio	A
En EENC, se debe considerar la combinación de BZD + MAC o la combinación de varios MAC (LCM, LEV, VPA, PHT, BRV) previo a plantear un coma terapéutico	D, R-SAdE
En EENC, se debe considerar coma terapéutico a partir de 60 minutos de inicio del cuadro cuando exista afectación del nivel de consciencia o compromiso hemodinámico. Se debe considerar una actitud expectante hasta 48-72h en caso de EENC sin afectación del nivel de consciencia	D, R-SAdE
Para la evaluación pronóstica, se deben considerar escalas desarrolladas específicamente para el EENC, como la escala SACE	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
2. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017 Jan;44:65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.
3. Delaj L, Novy J, Ryvlin P, Marchi NA, Rossetti AO. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Jan;135(1):92-99. doi: 10.1111/ane.12605.
4. Long B, Koyfman A. Nonconvulsive Status Epilepticus: A Review for Emergency Clinicians. *J Emerg Med*. 2023 Oct;65(4):e259-e271. doi: 10.1016/j.jemermed.2023.05.012.
5. Leitingner M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, Höfler J, Hess A, Zimmermann G, Kuchukhidze G, Dobesberger J, Langthaler PB, Beniczky S. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2016 Sep;15(10):1054-62. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30137-5.
6. Ulvin LB, Nilsen KB, Taubøll E, Etholm L, Heuser K. Sensitivity and specificity of the Salzburg EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Oct;11(10):2685-2695. doi: 10.1002/acn3.52184.
7. Hauf M, Slotboom J, Nirkko A, von Bredow F, Ozdoba C, Wiest R. Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Apr;30(4):693-8. doi: 10.3174/ajnr.A1456.
8. Giovannini G, Malagoli M, Turchi G, Miani A, Orlandi N, Vaudano AE, Meletti S. Cortical and thalamic hyper-perfusion in non-convulsive status epilepticus. Relationship between perfusion CT patterns and Salzburg EEG criteria. *Seizure*. 2021 Nov;92:10-17. doi: 10.1016/j.seizure.2021.08.002.
9. Merli E, Romoli M, Galluzzo S, Bevacqua L, Cece ES, Ricci G, Testoni S, Zaniboni A, Viola MM, Simonetti L, Bisulli F, Contardi S, Tinuper P, Zini A. Pragmatic computerised perfusion diagnostics for non-convulsive status epilepticus: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Apr 12;95(5):471-476. doi: 10.1136/jnnp-2023-332152.
10. Sarria-Estrada S, Santamarina E, Quintana M, Pareto D, Sueiras M, Auger C, Toledo M, Rovira A. Magnetic resonance imaging findings in focal-onset status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2022 Jan;29(1):3-11. doi: 10.1111/ene.15065.
11. Bosque Varela P, Machegger L, Oellerer A, Steinbacher J, McCoy M, Pfaff J, Trinka E, Kuchukhidze G. Imaging of status epilepticus: Making the invisible visible. A prospective study on 206 patients. *Epilepsy Behav*. 2023 Apr;141:109130. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109130.
12. Ohtomo S, Otsubo H, Arai H, Shimoda Y, Homma Y, Tominaga T. Hyperperfusion in the thalamus on arterial spin labelling indicates non-convulsive status epilepticus. *Brain Commun*. 2020 Dec 28;3(1):fcaa223. doi: 10.1093/braincomms/fcaa223.
13. Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, Haga S, Kanazawa Y, Murao K, Arakawa S, Sakata A, Iihara K. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epileptics. *Epilepsy Res*. 2017 Jan;129:162-173. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.008.
14. Jaraba S, Reynés-Llompart G, Sala-Padró J, Veciana M, Miró J, Pedro J, Puig O, Mora J, Falip M. Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019 Dec;101(Pt B):106544. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106544.

15. Muñoz-Vendrell A, Sala-Padró J, Jaraba S, Reynés-Llompart G, Veciana M, Mora J, Falip M. Functional neuroimaging in nonepileptiform electroencephalographic patterns in status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2021 Dec;144(6):687-694. doi: 10.1111/ane.13515.
16. Vignatelli L, Tontini V, Meletti S, Camerlingo M, Mazzoni S, Giovannini G, Pasini E, Michelucci R, Bisulli F, Tinuper P, Di Vito L. Clinical practice guidelines on the management of status epilepticus in adults: A systematic review. *Epilepsia.* 2024 Jun;65(6):1512-1530. doi: 10.1111/epi.17982.
17. Baysal-Kirac L, Cakar MM, Altiocka-Uzun G, Guncan Z, Guldiken B. Electroclinical patterns in patients with nonconvulsive status epilepticus: Etiology, treatment, and outcome. *Epilepsy Behav.* 2021 Jan;114(Pt A):107611. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107611.
18. Ferguson M, Bianchi MT, Sutter R, Rosenthal ES, Cash SS, Kaplan PW, Westover MB. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2013 Apr;18(2):216-27. doi: 10.1007/s12028-012-9785-y.
19. de Curtis M, Rossetti AO, Verde DV, van Vliet EA, Ekdahl CT. Brain pathology in focal status epilepticus: evidence from experimental models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Dec;131:834-846. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.011.
20. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009 Jun;37(6):2051-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a00604.
21. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, Jirsch J, Frontera JA, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007 Sep 25;69(13):1356-65.
22. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, Hahn CD. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain.* 2014 May;137(Pt 5):1429-38. doi: 10.1093/brain/awu042
23. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharakoon S, Park S, Falo MC, Agarwal S, Mayer S, Schmidt JM, Connolly ES, Claassen J. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):253-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000002281.
24. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med.* 2015 May;43(5):1003-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000000881.
25. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology.* 2014 Feb 25;82(8):656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009.
26. Madžar D, Reindl C, Giede-Jeppe A, Bobinger T, Sprügel MI, Knappe RU, Hamer HM, Huttner HB. Impact of timing of continuous intravenous anesthetic drug treatment on outcome in refractory status epilepticus. *Crit Care.* 2018 Nov 21;22(1):317. doi: 10.1186/s13054-018-2235-2.
27. Pöytäkangas T, Basnyat P, Rainesalo S, Peltola J, Saarinen JT. Use of benzodiazepines in patients with status epilepticus requiring second-line antiseizure medication treatment. *Epilepsy Res.* 2025 Jan 9;210:107507. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2025.107507.
28. Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, Hirsch LJ, Halford JJ, Gupta PK, Minazad Y, Jones JM, LaRoche SM, Herman ST, Swisher CB, Sinha SR, Palade A, Dombrowski KE, Gallentine WB, Hahn CD, Gerard EE, Bhapkar M, Lokhnygina Y, Westover MB; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. *Ann Neurol.* 2018 Jun;83(6):1174-1185. doi: 10.1002/ana.25249.

29. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Bauer S. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):933-950. doi: 10.1111/epi.13716.
30. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutiérrez-Viedma Á, Miró J, Asensio M, Abaira L, Falip M, Ojeda J, López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, Mauri JÁ, Aiguabella M, García Morales I, Toledo M. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia*. 2019 Aug;60(8):1593-1601. doi: 10.1111/epi.16094.
31. Orlandi N, Giovannini G, Rossi J, Cioclu MC, Meletti S. Clinical outcomes and treatments effectiveness in status epilepticus resolved by antiepileptic drugs: A five-year observational study. *Epilepsia Open*. 2020 Mar 2;5(2):166-175. doi: 10.1002/epi4.12383.
32. Redecker J, Wittstock M, Rösche J. The efficacy of different kinds of intravenously applied antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus. How can it be determined? *Epilepsy Behav*. 2017 Jun;71(Pt A):35-38. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.03.018.
33. Bravo P, Vaddiparti A, Hirsch LJ. Pharmacotherapy for Nonconvulsive Seizures and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Drugs*. 2021 May;81(7):749-770. doi: 10.1007/s40265-021-01502-4.
34. García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, Serratosa Fernández JM, Gil-Nagel Rein A, Toledo M, González FJ, Santamarina Pérez E. Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement. *Emergencias*. 2020 Oct;32(5):353-362. PMID: 33006837.
35. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica de Epilepsia. Edición revisada. Barcelona: SEN; 2022. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaEpilepsia_2023.pdf
36. Comunidad de Madrid. Proceso asistencial crisis epiléptica urgente. Madrid: Consejería de Sanidad; 2023. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/51050>.
37. Bögli SY, Schmidt T, Imbach LL, Nellessen F, Brandi G. Nonconvulsive status epilepticus in neurocritical care: A critical reappraisal of outcome prediction scores. *Epilepsia*. 2023 Sep;64(9):2409-2420. doi: 10.1111/epi.17708.
38. Misirocchi F, Zilioli A, Mannini E, Lazzari S, Mutti C, Zinno L, Parrino L, De Stefano P, Florindo I. Prognostic value of Salzburg nonconvulsive status epilepticus criteria: The SACE score. *Epilepsia*. 2024 Jan;65(1):138-147. doi: 10.1111/epi.17830.
39. Santamarina E, Parejo-Carbonell B, Abaira L, Gutiérrez-Viedma A, Fonseca E, Seijo I, Abarrategui B, Salas-Puig X, Quintana M, Toledo M, García-Morales I. Status epilepticus without impairment of consciousness: Long-term outcomes according to duration. *Epilepsy Behav*. 2021 Jul;120:108007. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108007.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

17

Tratamientos inmunomoduladores y no farmacológicos en NORSE y Estados Epilépticos superrefractarios.

AUTORES:

- Yolanda López Moreno
- Raquel Calle Calle

REVISOR:

- Benito Galeano Bilbao

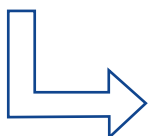
Pregunta 17.1.- ¿Cómo se define el estatus epiléptico superrefractario (EESR) y el estatus epiléptico superrefractario de aparición reciente (NORSE)?

El estatus epiléptico superrefractario (EESR) se define como un estatus epiléptico (EE) que persiste al menos 24 horas tras el inicio del tratamiento con un fármaco anestésico a dosis completas, o que recurre mientras el paciente recibe un tratamiento anestésico apropiado, o tras la disminución o retirada de los mismos[1]. La incidencia se estima que entre el 15-20% de los pacientes con estatus epiléptico refractario (EER)[2]. Entre sus principales causas se encuentran etiologías sintomáticas agudas, infecciosas, autoinmunes y criptogénicas.

El estatus epiléptico refractario de aparición reciente (NORSE) es un síndrome caracterizado por el inicio de un estatus epiléptico refractario (EER) de novo, sin una causa establecida e identificable en la primera valoración diagnóstica, en pacientes sin antecedentes previos de epilepsia. Los casos en los que no se encuentra causa aparente tras estudio exhaustivo se consideran como criptogénicos o de etiología desconocida[3]. El FIRES se considera un subtipo de NORSE, el cual requiere la presencia de una enfermedad febril previa, iniciada entre 24 horas y dos semanas antes del comienzo del EER, no obstante, la presencia de fiebre al inicio del estatus epiléptico no es un criterio diagnóstico. Se postula que tanto en el NORSE como el FIRES los mecanismos inmunológicos juegan un papel importante en su fisiopatología (Figura 1). Ambas entidades pueden presentarse en cualquier grupo etario y en ocasiones existen dificultades para diferenciarlos claramente como entidades clínicas separadas[4].

Figura 1. Etiología NORSE/FIRES.

Estado epiléptico refractario en el que no es posible identificar una causa



- 50% etiología → autoinmune.
- Trigger+predisposición genética → activación masiva cascada. proinflamatoria (**IL1, IL6**) → **FIRES**.
- Mediada por Ac en un porcentaje de pacientes → **NORSE**.

Evidencia	Nivel
Las etiologías autoinmunes e inflamatorias constituyen una de las causas más frecuentes identificables en NORSE/FIRES, por lo que se recomienda la determinación de anticuerpos (Ac) en suero y LCR de forma precoz	IV

Pregunta 17.2.- ¿Qué tratamiento inmunomodulador ha demostrado eficacia en casos de estatus epiléptico superrefractario?

La evidencia experimental sugiere que la inflamación sistémica juega un papel importante en la epileptogénesis a través de la activación de vías de señalización proinflamatorias, como la del receptor tipo Toll-like/interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α), que han sido relacionadas con la persistencia del EESR[5]. En base a estas premisas, las terapias inmunomoduladoras se han propuesto como una opción terapéutica en pacientes con EESR.

El tratamiento con corticosteroides a dosis altas se plantea como terapia de segunda línea del EESR. Un estudio observacional realizado por Pantazou et al. se objetivó que el 42% de los EE tratados con corticosteroides se resolvieron dentro de los tres días posteriores a la administración[6]. En términos de dosificación, la terapia con corticosteroides a dosis altas generalmente se administra con 1 g/día de metilprednisolona intravenosa (MTX iv) durante 3-5 días, seguido de 1 mg/kg/día durante aproximadamente una semana, con posibilidad de prolongarse si se observa respuesta clínica.

La experiencia con agentes anti-citoquinas y fármacos dirigidos a linfocitos en el tratamiento del EESR es limitada y proviene principalmente de informes de casos o series. Aunque la mayoría de los estudios se centran en NORSE y FIRES, el uso de fármacos anti-IL-1 (anakinra), anti-IL-6 (tocilizumab) y anti-CD20 (rituximab) u otros inmunosupresores (ciclofosfamida) en pacientes con EESR representa una estrategia terapéutica emergente, especialmente en aquellos EESR etiología autoinmune. Se ha descrito reducción de los marcadores inflamatorios y eficacia variable según la etiología y la gravedad del caso[7].

Evidencia	Nivel
El uso de corticoterapia iv a dosis altas e inmunoterapia en pacientes con EESR resistentes a tratamientos podría ser eficaz, especialmente en aquellos con etiología autoinmune	IV

Pregunta 17.3.- ¿Qué tratamiento inmunomodulador tiene mayor evidencia en la resolución del estatus epiléptico en pacientes con NORSE?

El manejo de los pacientes con NORSE debe llevarse a cabo en un centro hospitalario terciario especializado, que disponga de una unidad de Neurocríticos y que cuente con un equipo multidisciplinar. Es fundamental el inicio precoz del tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes y reducir el número y la gravedad de las secuelas.

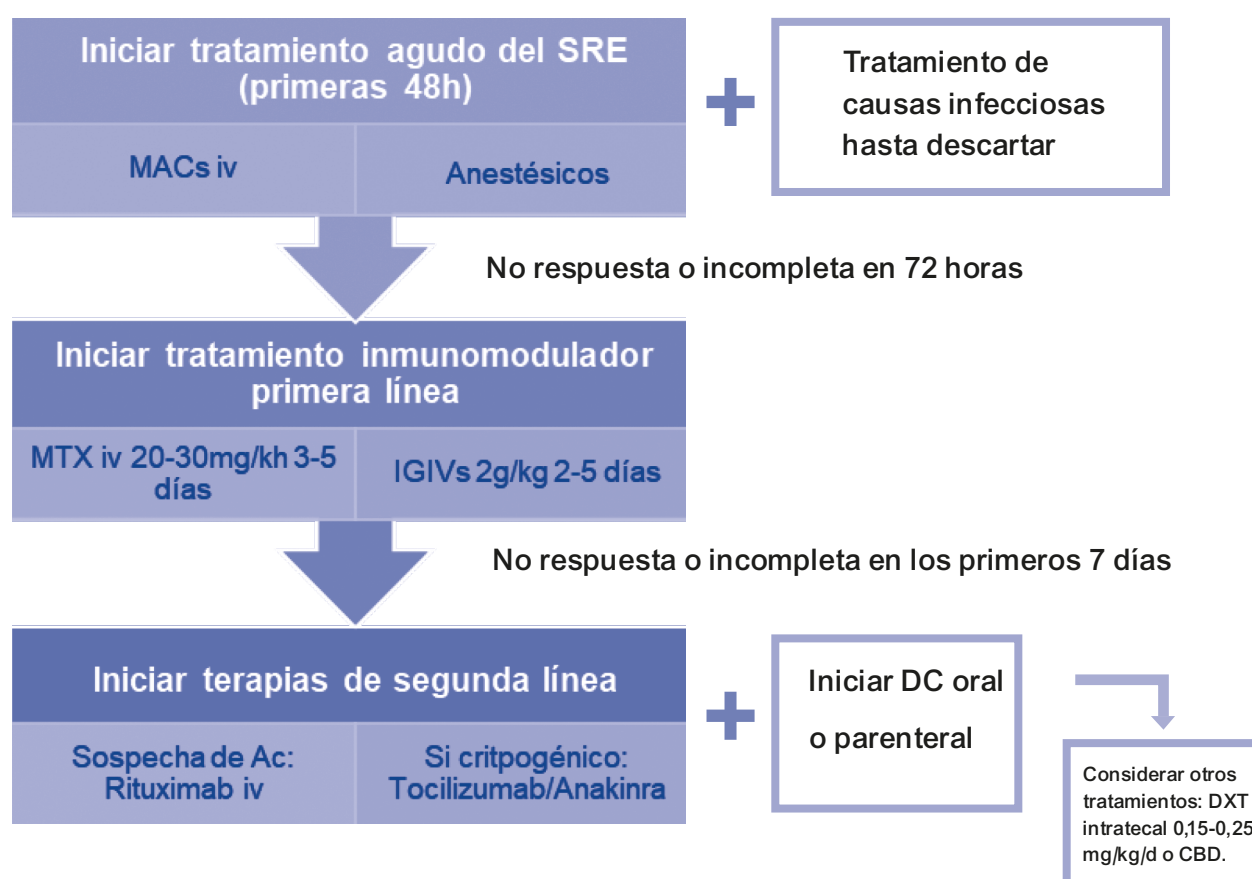
Si hablamos del manejo agudo del EE en las primeras 48h, el algoritmo terapéutico no difiere de otras situaciones de EER que ya han sido abordadas en esta guía.

No obstante, lo que distingue el tratamiento del NORSE de otras situaciones de EER, es la necesidad de iniciar inmunoterapia de forma temprana, dentro de las primeras 72 horas. El tratamiento de primera línea incluye el uso de corticoides intravenosos e inmunoglobulinas intravenosas. En cuanto a la plasmaféresis, también se considera una opción de primera línea en ciertos pacientes, aunque con menor evidencia, por lo que no debe retrasar la administración de otros tratamientos.

Respecto a las terapias de segunda línea, la elección del tratamiento difiere en función de la etiología sospechada: si el fenotipo clínico sugiere una encefalitis inmunomediada por Ac, el Rituximab sería el fármaco de elección debido a su diana dirigida a los precursores de las células plasmáticas productoras de IgG (linfocitos B) y la producción de anticuerpos; sin embargo, si se desconoce la etiología o no hay posibilidad de realizar determinación de Ac, se deberá considerar el inhibidor de la IL-6 (Tocilizumab, 8mg/kg mensual) y de la IL-1 (Anakinra, 5mg/kg dos veces al día)⁴.

Otros tratamientos con menos evidencia se han publicado en algunas series de pacientes y han demostrado eficacia, como el uso de dexametasona (DXT) intratecal[8] o el cannabidiol (CBD)[9] (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo terapéutico recomendado para el tratamiento del NORSE en la fase aguda. Adaptado de la guía de Consenso Internacional 2022 [4].



En la fase post-aguda, también existen una serie de recomendaciones (Tabla 1). Algunos estudios[10] estiman que la inmunoterapia debe mantenerse entre 4 meses y 1 año. No existe evidencia de que ningún MAC sea más eficaz que los demás en la fase post-aguda ni cuanto tiempo se debe mantener el tratamiento. Si no se ha encontrado la etiología, se debe considerar realizar un cribado de malignidad posterior.

Tabla 1. Recomendaciones en el tratamiento de la fase post-aguda del NORSE.
Adaptada de la guía de Consenso Internacional 2022 [4].

Recomendaciones terapéuticas en la fase post-aguda del NORSE

Mantener tratamiento inmunomodulador durante al menos 3 meses si hay respuesta en la fase aguda

Si existen recaídas tras la fase aguda, se recomienda retomar el tratamiento inmunosupresor de la fase aguda

Los pulsos de corticoides pueden ser un tratamiento para las recaídas tras la fase aguda

Tocilizumab y Anakinra pueden ser utilizados en las recaídas tras la fase aguda, aunque no hayan sido usados previamente

Evaluar la aparición de epilepsia crónica y realizar estudio prequirúrgico en aquellos pacientes farmacorresistentes

Evaluación neuropsicológica, del sueño y del ánimo en todos los pacientes

Se debe realizar rehabilitación cognitiva para mejorar la recuperación de las secuelas y mejorar la calidad de vida de los pacientes

TABLA 2: Tratamiento inmunomodulador en NORSE/FIRES: fármacos y dosis.

Fármaco	Línea	Dosis habitual	Comentario
Metilprednisolona IV	1 ^a	1 g/día 3–5 días	Iniciar ≤72 h
IVIG	1 ^a	0,4 g/kg/día 5 días	Alternativa o combinada
Plasmaféresis	1 ^a	5 sesiones	No retrasar corticoides
Rituximab	2 ^a	375 mg/m ² semanal x4	Sospecha Ac
Tocilizumab	2 ^a	8 mg/kg mensual	NORSE criptogénico
Anakinra	2 ^a	5 mg/kg/12h	FIRES

Evidencias	Nivel
La inmunoterapia precoz en las primeras 72h ha demostrado eficacia en el tratamiento del NORSE	IV
En la fase post-aguda del NORSE, se recomienda mantener el tratamiento inmunomodulador al menos 3 meses y utilizar inmunosupresores de forma periódica si existen recaídas	IV
En la fase post-aguda del NORSE, es recomendable realizar una evaluación neuropsicológica y rehabilitación cognitiva a todos los pacientes	IV

Pregunta 17.4.- ¿Existe un tratamiento inmunomodulador específico para el FIRES?

El algoritmo terapéutico recomendado de los pacientes con diagnóstico de FIRES es análogo al utilizado para el NORSE, desarrollado en el apartado anterior de este capítulo (Figura 2). El consenso internacional no considera que exista evidencia suficiente para discriminar entre ambas entidades, considerándolos variantes de la misma enfermedad.

No obstante, si hablamos de la etiología y del mecanismo de disregulación inmunitaria subyacente, el antecedente de fiebre nos podría orientar a un mecanismo diferente al que puede suceder en el NORSE, considerando que la activación masiva de la cascada proinflamatoria se trataría de un síndrome postinfeccioso y la etiología suele ser criptogénica. En algunas series de casos se ha descrito que los niños con FIRES presentan niveles muy elevados de citoquinas en el suero y LCR, incluida la IL-6 [11], además de haberse identificado una asociación con polimorfismos del gen antagonista del receptor de IL-1 en otro estudio del grupo de Saitoh et al [12]. Es por este mecanismo disimmune que se hipotetizó que el uso de inhibidores de estas citoquinas sería útil en estos pacientes y por los que se prefieren utilizar en terapias de segunda línea.

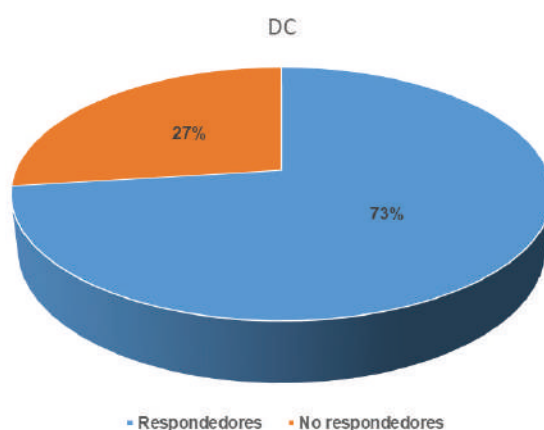
Evidencia	Nivel
La inmunoterapia precoz en las primeras 72h ha demostrado eficacia en el tratamiento del FIRES, en especial inhibidores de IL-6 e IL-1	IV

Pregunta 17.5.- ¿Qué resultados a largo plazo presenta la dieta cetogénica en pacientes con EESR y NORSE?

La dieta cetogénica (DC) se basa en la introducción de una alimentación rica en grasas, baja en carbohidratos y con una cantidad mínima de proteínas, diseñada para simular los cambios bioquímicos asociados con el ayuno. Es el tratamiento de elección en pacientes con mutaciones en SLC2A1 (GLUT1) pero, además, esta dieta ha sido utilizada como tratamiento adyuvante en epilepsias refractarias y, más recientemente, en el manejo de EESR, NORSE y FIRES en adultos y niños.

En 2017, Cervenka et al realizaron un estudio multicéntrico prospectivo en el que concluyen que la dieta cetogénica puede ser efectiva en EESR [13]. Un estudio realizado por Nabbout et al. en 2023 evaluó la respuesta a la dieta cetogénica en pacientes con EESR, NORSE y FIRES y observaron que el tiempo para lograr la resolución del EE fue más prolongado en los casos de NORSE criptogénicos [14] (Figura 3).

Figura 3. Resultados de respuesta a la DC en el estudio multicéntrico de Cervenka et al.



En el consenso internacional de 2022, se recomienda el inicio de la dieta cetogénica y las inmunoterapias de segunda línea dentro de la primera semana en casos de NORSE/FIRES no infecciosos que no respondan adecuadamente al tratamiento inmunológico de primera línea [4] (Figura 2).

Evidencias	Nivel
La dieta cetogénica ha mostrado eficacia en el manejo del EESR, NORSE y FIRES tanto en niños como en adultos	IV
Se recomienda iniciar la DC en los primeros 7 días si no existe mejoría con inmunoterapia de primera línea	IV
Se recomienda mantener la dieta cetogénica durante al menos 3 meses en fases post-agudas de NORSE/FIRES si hay respuesta en la fase aguda	IV

Pregunta 17.6.- ¿Qué técnicas quirúrgicas tienen evidencia en el tratamiento del EESR y NORSE?

En el tratamiento del EESR y del NORSE refractario a tratamiento se han utilizado diferentes procedimientos quirúrgicos durante la fase aguda, como la resección focal, la resección lobar o multilobar, la hemisferectomía funcional, la callosotomía y las transecciones subpiales múltiples. El procedimiento quirúrgico más habitual es la resección focal en casos de lesión definida, siendo la más frecuente la displasia cortical focal (DCF)[15].

En una revisión sistemática reciente sobre cirugía en EESR[16], en la que describen 157 casos publicados, objetivan una resolución global del EE sin recaídas posteriores de más del 80%. El tipo de cirugía depende de los hallazgos prequirúrgicos (Tabla 2), no existiendo una evidencia firme del momento idóneo para realizarla. Además, se ha observado que la cirugía es más eficaz, tanto en la fase aguda del EE como en control de crisis a largo plazo, cuando el foco epiléptico se limita a un hemisferio, sin encontrar diferencias relacionadas con otras características del paciente. Sin embargo, los pacientes con EE de etiología metabólica, infecciosa o autoinmune presentan peores resultados, por lo que es importante descartar estas causas previamente para seleccionar de forma correcta a los candidatos quirúrgicos.

Tabla 2. Técnicas quirúrgicas más utilizadas en EESR e indicaciones.

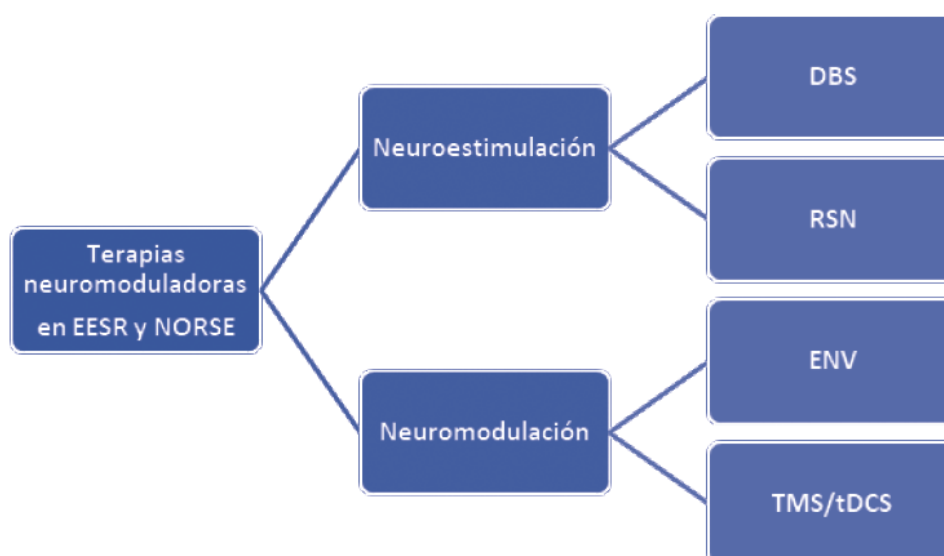
Técnicas quirúrgicas en EESR e indicaciones	
Lesionectomía (+área epileptógena)	- Lesiones corticales en neuroimagen en áreas de corteza no elocuente - Foco epileptógeno área focal circunscrita sin lesión en neuroimagen, pero estudiado mediante EEG/electrodos profundos y pruebas de medicina nuclear (PET/SPECT)
Callosotomía/ hemisferectomía funcional (paliativa)	Estatus epilépticos sin lesión evidenciable y con actividad bihemisférica
Transecciones subpiales múltiples	Lesiones múltiples en neuroimagen o múltiples focos epileptógenos en áreas no elocuentes

Evidencia	Nivel
La cirugía puede ser eficaz como tratamiento en la fase aguda y en la epilepsia crónica secuelar en EESR en pacientes resistentes a otros tratamientos, sobre todo en casos de etiología estructural con lesión focal en áreas no elocuentes	IV

Pregunta 17.7.- Respecto a las técnicas de neuroestimulación y neuromodulación existentes, ¿qué evidencia existe en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de EESR y NORSE?

El papel de la neuroestimulación y la neuromodulación en EESR y NORSE no está claro, aunque existen varios estudios en los que se postula como una alternativa en pacientes resistentes a otros tratamientos (Figura 4).

Figura 4. Terapias neuromoduladoras en EESR y NORSE.



Respecto a la estimulación cerebral profunda (DBS) o, la forma más novedosa, RNS (Responsive Neurostimulation), se publica una revisión en 2023 [17] sobre su aplicación en EESR en niños, objetivando una eficacia en el 100% de los pacientes para la resolución del EE. En un estudio del grupo de Oregon [18], objetivan que la RNS es eficaz para tratar la epilepsia farmacorresistente secuelar tras el NORSE.

Se han publicado varios casos de pacientes con estimulación del nervio vago (ENV) como tratamiento alternativo en EESR o NORSE/FIRES, incluso series en pacientes pediátricos [19] y algunas revisiones sistemáticas [20,21], donde se observan tasas de resolución del EE mayores al 70% en una media de 7-10 días. En las guías de consenso internacional del NORSE [4], el ENV se considera una terapia eficaz en la fase post-aguda para tratar la epilepsia refractaria. Sin embargo, algunos estudios y revisiones de la literatura [15], abogan por el uso en la fase aguda de la enfermedad.

Respecto a la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS), no existe mucha evidencia de su uso en el EESR, solo algunos casos publicados en la literatura con resultados variables. Un trabajo publicado recientemente sobre el uso de tDCS en 10 adultos con EESR [22], reporta un 50% de reducción de la tasa de descargas epileptiformes.

Evidencias	Nivel
La neuroestimulación y la neuromodulación aún no tienen suficiente evidencia para ser utilizadas en pacientes con EESR y NORSE	IV
El DBS/RNS y el ENV son eficaces para tratar la epilepsia refractaria tras la fase aguda del NORSE en algunos pacientes	IV

Pregunta 17.8.-¿Existen otras medidas en cuidados intensivos que mejoren el pronóstico de estos pacientes?

La hipotermia terapéutica se ha utilizado como tratamiento adyuvante en el EE, especialmente en casos refractarios y superrefractarios. Un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado (HYBERNATUS) mostró que la hipotermia (32-34°C durante 24 horas) redujo la progresión a EE confirmado por EEG el primer día pero no mejoró significativamente los resultados funcionales a los 90 días en comparación con el tratamiento estándar. Esto sugiere que, aunque la hipotermia puede tener beneficios inmediatos en el control de las crisis, su eficacia a largo plazo sigue siendo incierta [23].

Respecto al uso de la terapia electroconvulsiva (TEC), sulfato de magnesio intravenoso y piridoxina en el EESR/NORSE la evidencia se limita a series de casos (Tabla 3).

Tabla 3. Evidencia de la hipotermia/ TEC/ sulfato de magnesio/piridoxina en el tratamiento del EESR/NORSE.

Tratamiento	Evidencia en EESR/NORSE	Beneficio	Limitaciones
Hipotermia	Multicéntrico aleatorizado y controlado (HYBERNATUS) [23]	Redujo progresión a EE	No mejoró resultados a largo plazo
TEC	Series de casos [24]	7% resolución EE	Escasa evidencia
Sulfato de Magnesio	Series de casos	Primera línea EE en la eclampsia	Escasa evidencia EE/ EER no eclámpico
Piridoxina	Serie de casos	EESR secundario (mutaciones metabolismo piridoxina) [15]	Escasa evidencia en otras etiologías

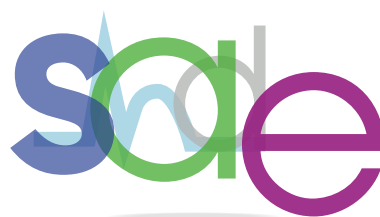
Evidencias	Nivel
La hipotermia no tienen suficiente evidencia para ser utilizada en pacientes con EESR y NORSE	III
La terapia electroconvulsiva, sulfato de magnesio y la piridoxina no tienen suficiente evidencia para ser utilizadas en pacientes con EESR y NORSE	IV

Recomendaciones	Grado
En los casos de NORSE/FIRES se recomienda la determinación de anticuerpos (Ac) en suero y LCR de forma precoz	R- SAdE
El uso de corticoterapia iv a dosis altas en pacientes con EESR podría ser eficaz en pacientes resistentes a otros tratamientos y, sobre todo, si se sospecha una etiología autoinmune	R- SAdE
Se recomienda iniciar inmunoterapia precoz en las primeras 72h en pacientes con NORSE/FIRES criptogénico en los que no se consiga el control de las crisis con tratamiento estándar	R- SAdE
La dieta cetogénica ha mostrado eficacia en el manejo del EESR, NORSE y FIRES en niños y adultos, se recomienda su inicio en los primeros 7 días	R- SAdE
Se recomienda realizar un estudio prequirúrgico en pacientes con EESR y etiología estructural con lesión focal en áreas no elocuentes	R- SAdE
La neuroestimulación y la neuromodulación aún no tienen suficiente evidencia para ser utilizadas en pacientes con EESR y NORSE	R- SAdE
El tratamiento con hipotermia, TEC, sulfato de magnesio y piridoxina no tienen suficiente evidencia para ser utilizadas en pacientes con EESR y NORSE	R- SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022 Apr 1;28(2):559-602. doi: 10.1212/CON.0000000000001103.
2. Rossetti AO. Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: Therapeutic Options and Prognosis. *Neurol Clin*. 2025 Feb;43(1):15-30. doi: 10.1016/j.ncl.2024.07.002.
3. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 2018; 59: 739-44. doi: 10.1111/epi.14016.
4. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R et al; International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*. 2022 Aug 11;63(11):2827-39. doi: 10.1111/epi.17391.
5. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018 May 15;15(1):144. doi: 10.1186/s12974-018-1192-7.
6. Pantazou V, Novy J, Rossetti AO. Intravenous Corticosteroids as an Adjunctive Treatment for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: An Observational Cohort Study. *CNS Drugs*. 2019 Feb;33(2):187-192. doi: 10.1007/s40263-018-0600-y.
7. Costagliola G, Depietri G, Michev A et al. Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications. *Front Neurol*. 2022 Mar 11;13:741244. doi: 10.3389/fneur.2022.741244.
8. Horino A, Kuki I, Inoue T et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. (2021) 8:645-55. doi: 10.1002/acn3.51308.
9. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J. Child Neurol*. (2017) 32(1):35-40. doi: 10.1177/0883073816669450.
10. Jang Y, Ahn SH, Park KI et al. Prognosis prediction and immunotherapy optimisation for cryptogenic new-onset refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Dec 16;96(1):26-37. doi: 10.1136/jnnp-2024-334285.
11. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820-822.
12. Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, et al. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci*. 2016;368:272-276.
13. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*. 2017 Mar 7;88(10):938-943. doi: 10.1212/WNL.0000000000003690.
14. Nabbout R, Matricardi S, De Liso P et al. Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data. *Front Neurol*. 2023 Apr 13;14:1134827. doi: 10.3389/fneur.2023.1134827.
15. Kirmani BF, Au K, Ayari L, John M et al. Super-Refractory Status Epilepticus: Prognosis and Recent Advances in Management. *Aging Dis*. 2021 Jul 1;12(4):1097-1119. doi: 10.14336/AD.2021.0302.

16. Jha R, Blitz SE, Chua MMJ et al. Surgical management of status epilepticus: A systematic review. *Epilepsia Open*. 2024 Jun;9(3):850-864. doi: 10.1002/epi4.12924.
17. Stavropoulos I, Pak HL, Alarcon G et al. Neuromodulation Techniques in Children with Super-Refractory Status Epilepticus. *Brain Sci*. 2023 Oct 30;13(11):1527. doi: 10.3390/brainsci13111527.
18. Oliger A, Nerison C, Tan H et al. Responsive neurostimulation as a therapy for epilepsy following new-onset refractory status epilepticus: Case series and review of the literature. *Clin Neurophysiol*. 2024 Jun;162:151-158. doi: 10.1016/j.clinph.2024.03.032.
19. Furlanis, G.M.; Favaro, J.; Bresolin, N et al. Role of Vagus Nerve Stimulation in Refractory and Super Refractory Status Epilepticus: A Pediatric Case Series. *Brain Sci*. 2023, 13, 1589. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111589>.
20. Dibué-Adjei, M.; Brigo, F.; Yamamoto, T et al. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus—A systematic review. *Brain Stimul*. 2019, 12, 1101–1110.
21. Mantoan Ritter L and Selway R (2023) Perspective: Vagal nerve stimulation in the treatment of new-onset refractory status epilepticus. *Front. Neurol*. 14:1172898. doi: 10.3389/fneur.2023.1172898.
22. Ng MC, El-Alawi H, Toutant D et al. A Pilot Study of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Refractory Status Epilepticus: The SURESTEP Trial. *Neurotherapeutics*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01317-5> 9.
23. Legriel S, Lemiale V, Schenck M et al; HYBERNATUS Study Group. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2457-2467. doi: 10.1056/NEJMoa1608193. PMID: 28002714.
24. Ong MJY, Lee VLL, Teo SL et al. Electroconvulsive Therapy in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults: A Scoping Review. *Neurocrit Care*. 2024 Oct;41(2):681-690. doi: 10.1007/s12028-024-02003-4.
25. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J et al. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure*. 2015 Nov;32:100-8. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.017.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

18 Evaluación y tratamiento de las crisis febriles.

AUTORES:

- *Bárbara Blanco Martínez*
- *Francisco Javier Gascón Jiménez*

REVISORA:

- *Rocio Calvo Medina*

Pregunta 18.1.- ¿Qué es una convulsión febril (CF), cuál es su incidencia y cuáles son los factores de riesgo para una primera CF?

Las convulsiones febriles (CF) son la causa más frecuente de crisis epilépticas en la infancia. Se consideran crisis epilépticas provocadas o sintomáticas agudas, asociadas a fiebre, en ausencia de infección o inflamación del sistema nervioso central (SNC), alteraciones metabólicas agudas o antecedentes de crisis afebriles.

En Europa y Norteamérica tienen una incidencia acumulada del 2-5% en niños entre los 6 a los 60 meses de edad. Aunque aparece en todos los grupos étnicos, son más frecuentes en la población asiática (5-10% en la India y un 6-9% en Japón). [1]

El pico de incidencia del primer episodio se localiza en el **segundo año de vida** [1, 2].

Criterios generalmente aceptados para definir una CF son: convulsión asociada a una temperatura mayor de 38°C, en niños entre 6 y 60 meses, sin evidencia de infección o inflamación del sistema nervioso central, ni de un trastorno metabólico agudo y que no presentan una historia previa de convulsiones afebriles. [2]

La etiología de las CF es multifactorial y es resultado de la interacción de:

- la fiebre como factor desencadenante.
- la mayor excitabilidad neuronal del cerebro inmaduro.
- la predisposición genética.
- factores ambientales [3].

Aunque en la mayoría de casos no se conoce el patrón hereditario exacto, estudios familiares y de gemelos respaldan un componente genético significativo, con patrones de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y/o modelos poligénicos. [3,4] Se han vinculado a diferentes loci cromosómicos: 8q13-21 (FEB1), 19p13-3 (FEB2), 2q23-24 (FEB3) y 5q14-15 (FEB4). Mutaciones heterogéneas del gen GABRG2, ubicado en el brazo largo del cromosoma 5, incrementan la susceptibilidad a CF.

En aproximadamente el 80% de los casos, las infecciones víricas son las responsables de la fiebre. Existe evidencia consistente que relaciona la infección por herpes virus humano tipo 6 y 7, el virus de la influenza A y el coronavirus humano HKU1 con mayor riesgo de CF [4,5]. Entre las infecciones bacterianas, la otitis media aguda es una causa frecuentemente asociada.

El riesgo de CF aumenta de forma transitoria tras ciertas vacunas infantiles, como la DTP, la triple vírica (SRP), antigripal inactivada y neumocócica conjugada 13-valente. En un amplio estudio de cohortes han demostrado un incremento del riesgo en el día de la vacunación con DTP y entre los 7 y 14 días tras la SRP. La administración combinada SRP-varicela se asocia a un riesgo aproximadamente doble a los 7-10 días frente a administración separada. No obstante, los beneficios de la vacunación superan ampliamente estos riesgos transitorios [1,2,5].

La anemia ferropénica y los depósitos bajos de hierro se han asociado a un mayor riesgo en revisiones sistemáticas/metaanálisis recientes; sin embargo, el uso de hierro como estrategia específica de prevención de CF no está recomendado [6].

De forma similar, Varios estudios clínicos han publicado niveles totales bajos de Zinc en la sangre de niños que habían sido diagnosticados de CF. Los meta-análisis confirman que la concentración sérica de Zinc en pacientes con CF es significativamente menor que en niños con infecciones del SNC, encefalitis, cuadros febriles sin convulsiones, crisis afebriles, y niños sin patología, aunque la evidencia disponible no apoya la suplementación con zinc para prevenir recurrencias [7].

Evidencias	Nivel
Asociación entre infecciones víricas específicas (HHV-6, influenza A, HKU1) y CF	II
El riesgo de CF está aumentado transitoriamente tras la administración de las vacunas DTP, triple vírica (SRP), vacuna inactivada de la gripe y la vacuna 13-valente conjugada	I
La anemia ferropénica y los niveles séricos bajos de Zinc, están asociados con un mayor riesgo de CF en niños	I

Pregunta 18.2.- ¿Qué tipos de convulsiones febriles existen?

Las CF se clasifican habitualmente en: **CF simples**, **CF complejas** y **estado epiléptico febril**, según semiología, duración y recurrencia.

- Las CF simples: generalizadas, de duración < 15 minutos, no recurrentes en un intervalo de 24 horas, sin focalidad ni déficit neurológico postictal. El tipo de convulsión más común es la tónico-clónico generalizada; también pueden ser atónicas y tónicas. Representan el 70-75 % de todos los episodios y se asocian a un pronóstico excelente, sin incremento significativo del riesgo de epilepsia.

- Las CF complejas: convulsión generalizada o focal, de duración prolongada (> 15 minutos), recurrente en 24 horas, y/o con alteración neurológicas postictal (frecuente la parálisis de Todd). Se asocia a mayor riesgo de recurrencias y desarrollo posterior de epilepsia (6-8%).[2,20].

- Estado epiléptico febril : como una convulsión febril continua o recurrente con una duración > 5-10 minutos (según ILAE) [8]. Representa alrededor del 5 % de las CF y se asocia a un mayor riesgo de epilepsia posterior.

Tabla 1. Clasificación de las convulsiones febriles.

Tipo	Características principales	Pronóstico
CF simple	Generalizada, < 15 min, única	Excelente
CF compleja	> 15 min, focal o recurrente	Riesgo moderado
Estado epiléptico febril	≥ 5–10 min	Riesgo elevado

Pregunta 18.3. - ¿Cuál es el espectro clínico de la epilepsia genética con convulsiones febriles plus (EGCF+)?

La EGCF+ es un síndrome familiar con amplia heterogeneidad clínica y genética. El espectro fenotípico incluye desde CF simples hasta epilepsias graves (p. ej., síndrome de Dravet). [10].

Las CF plus (CF+) se definen con uno o ambos criterios:

- (A) convulsiones febriles tónico-clónicas que comienzan antes de los 3 meses y/o continúan pasados los 6 años.
- (B) la existencia de convulsiones tónico-clónico generalizadas tanto febriles como afebriles [11].

Las familias con EGCF+ presentan una gran variabilidad fenotípica interfamiliar. Las CF fenotipo más frecuente (≈41 %), seguidas de CF+ (≈20 %), que suelen remitir en la adolescencia. Otros fenotipos incluyen ausencia, mioclónicas, atónicas, focales y encefalopatías epilépticas. La mayoría de afectados presenta buen control y desarrollo normal, aunque pueden presentar espectro más grave (síndrome de Dravet, crisis mioclónico-atónicas) [11,12].

Las mutaciones en SCN1A (subunidad alfa-1 del canal de sodio neuronal) representan la causa genética más frecuentemente identificada, hasta en el 19% de las familias. Aunque también se han implicado otros genes como SCN1B, GABRG2, STX1B, SCN9A, PCDH19 y FGF13. La herencia puede ser poligénica o debida a mutaciones *de Novo* [12].

Dado que el fenotipo final no puede predecirse en el debut, se recomienda vigilancia evolutiva del neurodesarrollo y evolución.

Evidencias	Nivel
Amplio espectro clínico y genético de EGCF+	II
Asociación con mutaciones en SCN1A y otros genes	II

Pregunta 18.4.- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de las convulsiones febriles y qué estudios complementarios están indicados?

El diagnóstico diferencial de las CF incluye :

1. Procesos no epilépticos relacionados con la fiebre (tiritona, delirio febril, mioclonías febriles, síncope febriles).
2. infecciones del SNC (meningitis y encefalitis. Suelen acompañarse de deterioro de la conciencia, exantema petequeal, y signos meníngeos. En niños menores de 12 meses los signos meníngeos pueden ser sutiles o estar ausentes. la presencia de “banderas rojas” (Tabla 2) debe aumentar la sospecha.
3. Encefalopatías metabólicas o tóxicas: Como el síndrome de Reye, que puede presentarse con fiebre, vómitos y alteración del nivel de conciencia.
4. EGCF+.
5. Síndromes epilépticos graves relacionados con fiebre, como NORSE, FIRES y AESD. Todas las definiciones de estos procesos pueden ser consultados fuera de esta guía.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre CF e Infección del SNC [1,2,9,14].

Características de la convulsión
- Primera crisis antes de los 6 meses de edad - Las crisis ocurren >48h tras el inicio de la fiebre - Crisis atípicas o complejas: • focales • > 15 minutos • > una crisis en 24 horas
Hallazgos físicos
- Irritación meníngea: rigidez de cuello, Kerning, Brudzinski - Datos de hipertensión intracraneal: vómitos, cefalea, fontanela abombada, postura anormal (opistótonos), edema de papila, miosis - Alteración de la conciencia: grave o prolongada durante más de 1 hora

Las pruebas complementarias no están indicadas de forma rutinaria en niños con CF simple y recuperación completa [1,2,14,17].

La punción lumbar debe considerarse ante sospecha clínica de infección del SNC, especialmente en lactantes pequeños cuyo estado de vacunación frente al Hib o al neumococo es incompleto o desconocido. [14], estado epiléptico febril o alteración persistente del nivel de conciencia. Debe considerarse si las crisis ocurren tras el segundo día de fiebre.

El EEG y la neuroimagen no se recomiendan de forma sistemática; su utilidad es limitada y debe individualizarse según la evolución clínica [9,14]. El momento óptimo sería dentro de las 72 horas posteriores.

Las pruebas genéticas podrían estar indicadas, si se está considerando un diagnóstico alternativo, como el síndrome de Dravet, por crisis febriles focales prolongadas, hemiconvulsión u otras crisis asociadas antes de los 12-18 meses, especialmente si hay afebriles o evolución atípica.

Evidencias	Nivel
En los niños con una CF sin datos clínicos asociados que susciten sospecha de meningitis, el riesgo de meningitis bacteriana es muy bajo	III/IV
La realización rutinaria de analíticas, no es necesaria para el manejo de los niños con CF, pero puede formar parte de la evaluación de un niño menor de 3 años con fiebre sin foco	II
En niños con convulsiones febriles simples o complejas y recuperación clínica completa, la neuroimagen no suele aportar información relevante para modificar el manejo clínico	III
El EEG no es útil en la evaluación de los niños con CF simples o complejas, salvo que haya sufrido un estado epiléptico febril	III

Pregunta 18.5.- ¿Cuál es el pronóstico de las convulsiones febriles?

El pronóstico de las convulsiones febriles (CF) es, en términos generales, favorable, aunque varía en función de determinados factores clínicos.

1. Riesgo de recurrencia:

Aproximadamente un 30% de los niños experimentarán al menos una recurrencia durante la infancia. La edad en el momento del primer episodio es el factor pronóstico más consistente: los niños menores de 12-15 meses tasas de recurrencia cercanas al 50 %; los mayores de 3 años el riesgo desciende al 20 % [18,19].

Otros factores asociados a mayor riesgo de recurrencia incluyen:

- Aparición de la CF en la primera hora desde el inicio de la fiebre.
- Convulsión asociada a fiebre de baja intensidad.
- Historia familiar de CF en familiares de primer grado.

En ausencia de factores de riesgo, el riesgo de recurrencia es aproximadamente del 15 %. Este riesgo aumenta progresivamente hasta superar el 60-70 % cuando concurren tres o más factores [18,19].

2. Riesgo de epilepsia posterior:

Entre el 1% y el 2% de los niños con CF simples desarrollarán epilepsia, en comparación con aproximadamente el 0,5% de los niños que no las han presentado. Los niños con CF complejas presentan un riesgo mayor, estimado entre el 6 y el 8 % [2,20].

Se han identificado los principales factores pronósticos para el desarrollo de epilepsia después de una CF. Estos son [21]:

- **CF complejas**, que aumentan el riesgo en 3,6 veces.
- **Edad al momento de la aparición de la CF más allá del tercer año de vida**, que aumenta el riesgo en 3,8 veces.
- **Historia familiar positiva de epilepsia**, que aumenta el riesgo en 7,3 veces.
- **Múltiples episodios de CF**, que incrementan el riesgo en aproximadamente 10 veces.
- **Focalidad en la primera y segunda recurrencia de CF**, lo que aumenta el riesgo de epilepsia en 9,7 y 11,7 veces, respectivamente.
- La concurrencia de estos factores puede incrementar el riesgo hasta cifras cercanas al 50 % [21].

3. Riesgo de secuelas:

Los estudios poblacionales no han demostrado una asociación clara entre las CF simples o complejas y la aparición de déficits neurológicos o cognitivos a largo plazo. Grandes cohortes prospectivas han mostrado que los niños con CF recurrentes sin patología neurológica de base presentan un rendimiento intelectual, académico y conductual comparable al de la población general [2,21-23].

4. Riesgo vital:

Un estudio de cohorte poblacional no encontró un aumento en la mortalidad a largo plazo en niños con CF simples en comparación con la población general. En CF complejas, existe un aumento del riesgo de muerte en los dos años posteriores (tasa ajustada de mortalidad = 1.99) En general asociado a pacientes que asociaban comorbilidades neurológicas graves y epilepsia posterior [21,22,24]

Se ha sugerido asociación de CF complejas o estado epiléptico febril y muerte súbita inesperada en la infancia, (SUDEP) aunque el riesgo absoluto es muy bajo [25].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia tras una primera convulsión febril es del 30 % Teniendo en cuenta algunos factores favorecedores ya descritos que pueden aumentarla	II
Los factores de riesgo para desarrollar epilepsia son: antecedentes familiares de epilepsia, CF complejas y deterioro del desarrollo neurológico previo. Tener estos tres factores puede aumentar el riesgo de epilepsia posterior hasta el 50%	II
Ausencia de secuelas cognitivas a largo plazo	II
Mortalidad no aumentada en CF simples	II

Pregunta 18.6.- ¿Qué fármacos de primera línea pueden emplearse para el tratamiento de una CF en curso?

El tratamiento agudo de una CF en curso debe ser rápido, eficaz, seguro y accesible, especialmente en el ámbito domiciliario o prehospitalario. Las recomendaciones coinciden con las del manejo inicial del estado epiléptico pediátrico, priorizando benzodiacepinas por vías no intravenosas (IV) y de fácil administración por cuidadores.

Ensayos y revisiones sistemáticas muestran que **midazolam bucal** es al menos tan eficaz como **diazepam rectal** para la interrupción de las convulsiones, con una menor tasa de recurrencia precoz y un perfil de seguridad comparable [23,24]. En una revisión sistemática de 2023 se identificaron cinco estudios, con un total de 676 pacientes, que recibieron midazolam bucal o diazepam rectal. La respuesta al tratamiento se produjo en 76% de los tratados con midazolam bucal y en 65% en los que se utilizó diazepam rectal. No hubo diferencias significativas con respecto a la incidencia de depresión respiratoria.

El midazolam por vía intranasal ha mostrado una eficacia similar y constituye una alternativa válida cuando la vía oral no es factible. Siendo ambas alternativas a IV [25].

Tabla 3. Medicación recomendada y vía de administración.

Fármaco	Vía	Dosis	Ventajas
Midazolam	Bucal	0,3–0,5 mg/kg (máx. 10 mg)	Fácil de usar, mayor eficacia, menor recurrencia. Formato 2,5/5/7,5/10 mg
Midazolam	Intra-nasal	0,2 mg/kg	Alternativa útil, absorción rápida Formato: 5 mg / ml
Diazepam	Rectal	0,5 mg/kg	Opción efectiva donde no hay midazolam Formato 5 / 10 mg

Una revisión sistemática y metaanálisis de 2020 en pacientes pediátricos con estado convulsivo concluyó que el midazolam presenta la mayor probabilidad de cese de la convulsión como tratamiento de primera línea, con menor recurrencia y sin aumento significativo de efectos adversos graves [26]. En total, se incluyeron 8 estudios de medicamentos de primera línea y 8 de segunda línea. Los medicamentos de primera línea fueron midazolam, diazepam, lorazepam y paraldehído, mientras que los de segunda línea fueron valproato, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína y levetiracetam.

Evidencias	Nivel
El midazolam bucal es generalmente más eficaz que el diazepam rectal para tratar las convulsiones agudas en niños: Mayor tasa de éxito en la interrupción de las convulsiones y menor tasa de recurrencia de las convulsiones dentro de la primera hora después del tratamiento	I
Tanto el midazolam bucal e intranasal como el diazepam rectal son efectivos en el tratamiento de una convulsión en curso	I

Pregunta 18.7.- ¿Es útil el tratamiento profiláctico para prevenir recurrencias de las convulsiones febriles?

Una revisión sistemática Cochrane reciente, que incluyó 32 ensayos clínicos aleatorizados con más de 4.400 niños, evaluó múltiples estrategias de profilaxis continua e intermitente [27].

No se observaron beneficios clínicamente relevantes con el uso de fenobarbital intermitente, fenitoína, valproato, piridoxina, ibuprofeno, paracetamol o suplementos de zinc versus placebo o ningún tratamiento.

El **diazepam intermitente** y el **fenobarbital continuo** mostraron una reducción modesta de recurrencias, pero que no se mantenía en el tiempo y a costa de una elevada tasa de efectos adversos ($\approx 30-36\%$), lo que limita su utilidad clínica. Levetiracetam podría ser alternativa con mejor tolerancia, pero la evidencia aún es insuficiente.

Debido a la naturaleza generalmente benigna de las CF y al balance desfavorable entre beneficio y riesgo, **no se recomienda la profilaxis farmacológica rutinaria**. Su uso solo debe considerarse de forma individualizada en situaciones muy seleccionadas y tras información detallada a la familia. [27]

En relación con los **antipiréticos**, la evidencia no respalda su uso para prevenir recurrencias de CF en episodios febriles distintos. Su posible beneficio dentro del mismo episodio febril es limitado y de escasa relevancia clínica [28].

Evidencias	Nivel
No se encontraron beneficios significativos para prevenir la recurrencia de las CF con PB intermitente, PHT, VPA, piridoxina, ibuprofeno o sulfato de zinc vs placebo o ningún tratamiento; ni para el diclofenaco vs placebo seguido de ibuprofeno, paracetamol o placebo; ni PB continuo vs DZP, DZP rectal intermitente vs VPA intermitente, o DZP oral vs CLB	I
El uso de DZP intermitente y PB continuo puede reducir la recurrencia de las CF con una aparición de efectos adversos del 30%, por lo que el beneficio no compensa los daños potenciales asociados a estos medicamentos	II
Antipiréticos no previenen recurrencias a largo plazo	II

Pregunta 18.8.- ¿Qué papel tiene el adiestramiento de los padres/cuidadores en el manejo de las CF?

A pesar de que las CF suelen ser benignas, representan una fuente importante de angustia para los cuidadores. La educación parental es crucial para reducir la ansiedad y mejorar el manejo de las CF. La comunicación efectiva y la provisión de información a los cuidadores parece ser eficaz para mitigar la carga asociada con las CF. Un enfoque integral que combine tanto materiales escritos, como folletos informativos, con entrevistas personalizadas al alta puede mejorar la comprensión y confianza de los cuidadores en el manejo de las CF.

Proporcionar materiales escritos permite a los cuidadores consultar la información esencial cuando lo deseen, mientras que las entrevistas personalizadas al alta ofrecen una oportunidad para que aborden preocupaciones específicas y refuercen los mensajes clave, con el fin de aliviar el estrés y la ansiedad. [29]

Evidencias	Nivel
Programas de psicoeducación parental que combinan materiales escritos (folletos, guías breves) con entrevistas personalizadas al alta se asocian a una mejoría en la percepción del control de la situación, reducción de visitas a urgencias y mejor adherencia a tratamientos psicoterapéuticos	I
La entrevista clínica estructurada y la participación activa de los cuidadores es especialmente útil para aclarar dudas, desestigmatizar el diagnóstico, reforzar los mensajes clave y establecer una alianza terapéutica efectiva	II

TABLA FINAL DE RECOMENDACIONES SAdE

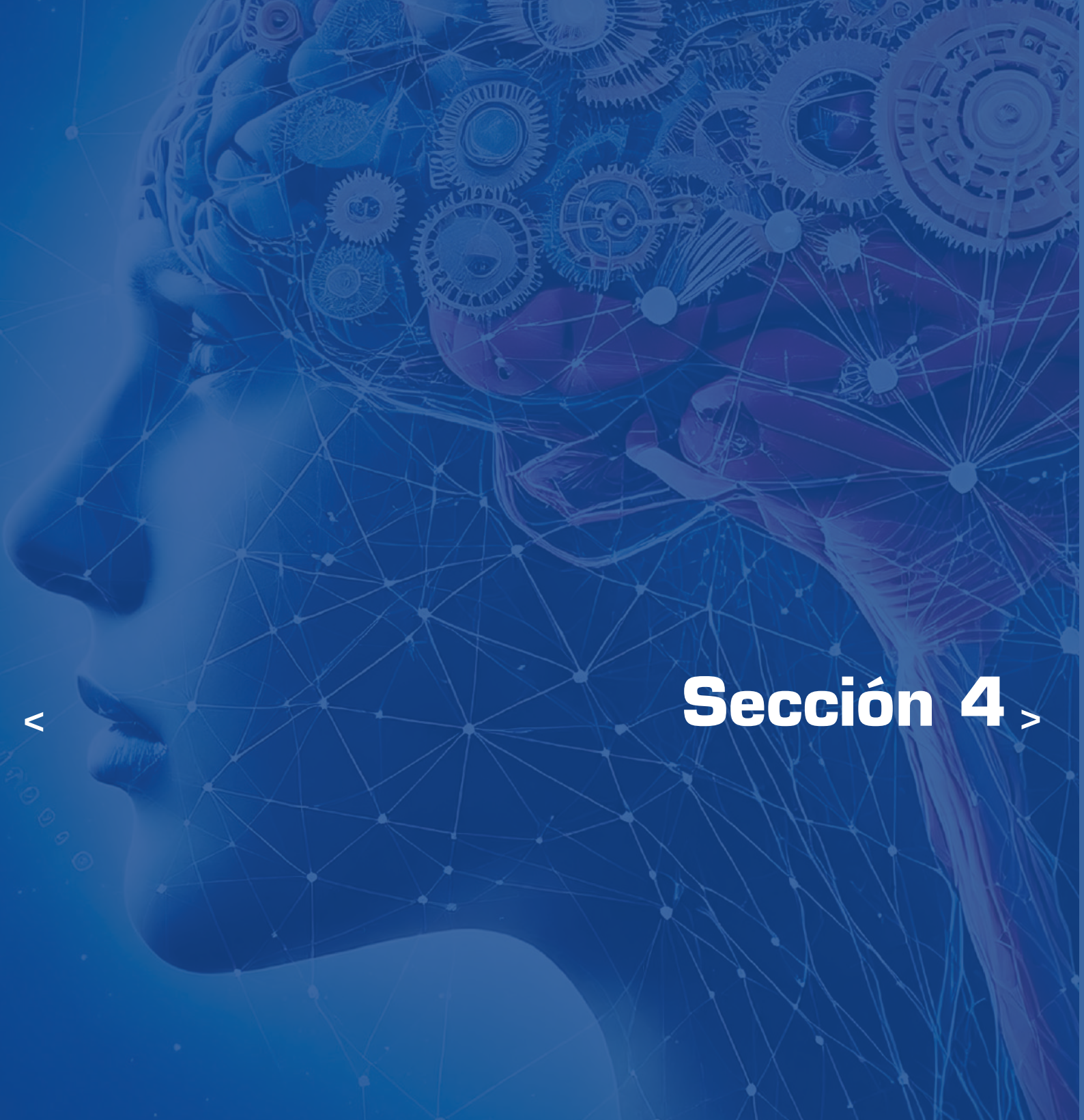
Recomendaciones	Grado
No realizar pruebas complementarias de rutina en CF simple con recuperación completa	A
Tratar convulsiones ≥ 5 min con benzodiacepinas por vía no IV	A
Priorizar midazolam bucal/intranasal como tratamiento domiciliario	A
No recomendar antipiréticos para prevenir recurrencias	A
No indicar profilaxis farmacológica rutinaria	A
Individualizar profilaxis solo en casos seleccionados	B
Proporcionar educación estructurada a cuidadores	B
Informar del pronóstico generalmente benigno de las CF	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Tiwari A, Meshram RJ, Kumar Singh R. Febrile seizures in children: a review. *Cureus*. 2022;14(11):e31509. doi:10.7759/cureus.31509.
2. Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: a review. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022;3(4):e12769. doi:10.1002/emp2.12769.
3. Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, et al. The pathogenesis of fever-induced febrile seizures and its current state. *Neurosci Insights*. 2020;15:2633105520956973. doi:10.1177/2633105520956973.
4. Hernandez CC, Shen Y, Hu N, et al. GABRG2 variants associated with febrile seizures. *Biomolecules*. 2023;13(3):414. doi:10.3390/biom13030414.
5. Sawires R, Buttery J, Fahey M. Febrile seizures: recent advances in understanding of febrile seizure pathophysiology and commonly implicated viral triggers. *Front Pediatr*. 2022;9:801321. doi:10.3389/fped.2021.801321.
6. Sulviani R, Kamarullah W, Dermawan S, et al. Anemia and poor iron indices are associated with susceptibility to febrile seizures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Child Neurol*. 2023;38(3-4):186-197. doi:10.1177/08830738231170333.
7. Kumar M, Swarnim S, Khanam S. Zinc supplementation for prevention of febrile seizure recurrences in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2021;58(9):857-860. PMID: 34338220.
8. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. doi:10.1111/epi.13121.
9. Corsello A, Marangoni MB, Macchi M, et al. Febrile seizures: a systematic review of different guidelines. *Pediatr Neurol*. 2024;155:141-148. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2024.03.024.
10. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):124-133. doi:10.1684/epd.2015.0737.
11. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89(12):1210-1219. doi:10.1212/WNL.0000000000004384.
12. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord*. 2018;20(4):232-238. doi:10.1684/epd.2018.0985.
13. Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(11):1245-1249. doi:10.1111/dmcn.14642.
14. Ferretti A, Riva A, Fabrizio A, et al. Best practices for the management of febrile seizures in children. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):95. doi:10.1186/s13052-024-01666-1.
15. Van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: a clinical review and practical approach. *Seizure*. 2023;111:215-222. doi:10.1016/j.seizure.2023.09.008.
16. Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, et al. Detailed characteristics of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2020;411:116684. doi:10.1016/j.jns.2020.116684.
17. Gould L, Delavale V, Plovnick C, et al. Are brief febrile seizures benign? A systematic review and narrative synthesis. *Epilepsia*. 2023;64(10):2539-2549. doi:10.1111/epi.17720.
18. Leung A, Hon KL, Leung T. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018;7:212536. doi:10.7573/dic.212536.
19. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, et al. Febrile seizures. *Pediatr Ann*. 2013;42(12):249-254. doi:10.3928/00904481-20131122-09.

20. Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. Complex febrile seizures: a systematic review. *Dis Mon.* 2017;63:5-23. doi:10.1016/j.disamonth.2016.12.010.
21. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 2013;54(12):2101-2107. doi:10.1111/epi.12429.
22. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):445-450.
23. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1723-1728.
24. Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008;372(9637):457-463.
25. Hesdorffer DC, Crandall LA, Friedman D. Sudden unexplained death in childhood: comparison of cases with and without a febrile seizure history. *Epilepsia.* 2015;56:1294-1300. doi:10.1111/epi.13066.
26. Zhang Y, Liu Y, Liao Q, Liu Z. Preferential antiseizure medications in pediatric convulsive status epilepticus: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2020;41:1-17. doi:10.1007/s40261-020-00975-7.
27. Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, Vracka K. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(6):CD003031. doi:10.1002/14651858.CD003031.pub4.
28. Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, et al. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):987-997. doi:10.1007/s00431-020-03845-8.
29. Marangoni M, Corsello A, Cozzi L, et al. The non-clinical burden of febrile seizures: a systematic review. *Front Pediatr.* 2024;12:1377939. doi:10.3389/fped.2024.137793.



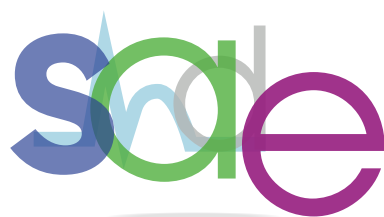


Sección 4 >

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

19

Medicamentos Anticrisis: Mecanismos de Acción, Farmacocinética y Politerapia. Titulación. Niveles séricos. Genéricos y equivalentes terapéuticos

AUTORES:

- *Francisco Manuel Cañadillas Hidalgo*
- *José Carlos Estévez María*

REVISORES:

- *Juan Carlos Reséndiz Aparicio*
- *Benito Galeano Bilbao*

Pregunta 19.1. ¿Qué es un medicamento anticrisis?

Un medicamento anticrisis (MAC) es aquel desarrollado para incrementar el umbral crítico que inhibe la aparición o propagación de una descarga epiléptica, impidiendo la generación o intensidad de una CE, reduciendo su frecuencia o gravedad, y por tanto prescrito en los pacientes con crisis epilépticas como tratamiento sintomático. Un MAC no modifica el substrato que genera las CE y por tanto no modifica la evolución a largo plazo de la epilepsia, por lo que para ejercer sus propiedades deben ser tomados de forma continuada (1). No obstante, puede existir algún efecto positivo en la enfermedad y/o sus comorbilidades, derivados únicamente de la supresión de la actividad crítica.

Pregunta 19.2. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los distintos MAC?

Las distintas causas de crisis epilépticas en esencia generan un desbalance entre el tono inhibitorio gabaérgico y el tono excitatorio glutamatérgico, en favor de este segundo, generando hiperexcitabilidad cortical, que favorece la génesis y propagación de cambios paroxísticos de despolarización en un grupo neuronas. Los MAC mediante uno o varios cambios en los neurotransmisores intentan revertir ese desbalance. Los mecanismos de acción de los MAC más utilizados se resumen en la *Tabla 19.1*. (2-4)

Pregunta 19.3. ¿Cómo se combinan los MAC con el resto de tratamiento médico?

Como todo fármaco es necesario conocer la farmacocinética de cada MAC para su buen uso en la práctica clínica. La *Tabla 19.2* muestra las características farmacocinéticas más conocidas de los MAC. (2,3,5) En práctica clínica diaria, las condiciones básicas que más se deben tener en cuenta con un MAC en monoterapia son el tipo de crisis, la edad del paciente y sus funciones tanto hepática como renal. En el caso de la politerapia (varios MAC) existen potenciales interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (éstas últimas tratadas en otros capítulos de esta guía). Una de las mayores ventajas de los MAC recientes

frente a los antiguos es precisamente su mejor perfil farmacocinético (farmacocinética lineal, menor interacción enzimática hepática, etc.) haciéndolos *a priori* más idóneos en la politerapia racional. (6-9) La modificación farmacocinética al implicar cambios en la concentración plasmática de unos o varios MAC puede afectar finalmente a la eficacia y tolerabilidad. (2,10,11) Además de la interacción en el metabolismo puede existir una interacción en la distribución de los MAC por la competencia por la unión con las proteínas, alterando las fracciones libres plasmáticas. (4,10)

MAC antiguos como PB, PRM, PHT o CBZ tienen capacidad significativa de inducción enzimática mientras que VPA es potente inhibidor enzimático. MAC de segunda y tercera generación tienen capacidad débil inductora (ESL, OXC, TPM, RFM, PER) o inhibidora (STP, EVE). Los MAC de eliminación predominante renal son los que tienen menor interacción farmacocinética (VGB, GBP, PGB, LEV, LCM, BRV). (3) En la *Tabla 19.3* se muestran las interacciones farmacocinéticas más reconocidas de los MAC entre sí.

Tabla 19.1. Principales mecanismos de acción de los MAC.

	MAC	PB/PRM	PHT	CBZ	ESM	BZD	VPA	VGB	GBP	TGB	LTG	TPM	OXC	LEV	PGB	ZNS	RFM	LCM	ESL	STP	RTG	EVE	PER	BRV	CBD	FFA	CNB
Modulación de canales iónicos	Bloqueo Canal Na ⁺		P	P			P				P	P	P			P	P	P	P								P
	Bloqueo Canal Ca ²⁺ (T) Bajo Voltaje				P		P									P											
	Bloqueo Canal Ca ²⁺ (P/Q) Alto Voltaje								P			P		P	P	P											
	Modulación Ca intracelular por GPR55																								P		
	Modulación Ca intracelular por TRPV1																								P		
	Apertura Canal K ⁺											S									P						
Modulación de neurotransmisión	Agonismo GABA	P				P	P	P	P	P		P	P	S		S				P							P
	Inhibición Glutamato	S										P		S									P**				
	Modulación Proteína SV2A													P										P			
	Inhibición Anhidrasa Carbónica											S				S											
	Inhibición recaptación adenosina por ENT-1																								S		
	Bloqueo señal mTOR																								P		
	Agonistas receptores 5HT cerebrales																									P	
	Modulación positiva R sigma1																									S	

BZD: Benzodiacepinas (CLB, CNZ, DZP) P: Mecanismo principal S: Mecanismo secundario. (*) Antagonista no competitivo de receptores AMPA. (**) Modulación canales del potasio lentos (KCNQ).

Pregunta 19.4. ¿Qué interacciones farmacocinéticas puede presentar los MAC con otros fármacos?

Además de con otros MAC, los MAC con capacidad inductora o inhibitoria enzimática pueden alterar la seguridad y eficacia de otros fármacos de importancia terapéutica como anticoagulantes orales, anticonceptivos orales, inmunosupresores o antimicrobianos. Los MAC recientes son los más seguros en este sentido. (6,7) La interacción entre MAC y psicofármacos tienen especial relevancia con la habitual necesidad de estos a lo largo del seguimiento del paciente con epilepsia. (12) Las interacciones más habituales de MAC con psicofármacos, y otros fármacos se pueden consultar en las *Tablas 19.4, 19.5 y 19.6*.

Tabla 19.2. Características farmacocinéticas de los MAC.

	Biodisponibilidad Oral (%)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo del activo principal	Aclaramiento renal de sustancia activa (%)	Tiempo a período estacionario (días)	Vida media adultos (horas)	Vida media niños (horas)	Cinética lineal
PB	>90	48	75 hepático	25	15-29	70-140	63-39	Si
PHT	<80	92	>95% hepático	<5%	6-21	30-100	30-100	No
PRM	>90	33	60% hepático	40% (primidona o feniletilmalonamida)	2-4	7-22	5-11	Si
CBZ	75-85	75 (50 CBZ-epóxido)	98% hepático	2%	2-4	8-20 (34 CBZ-epóxido)	10-13	No ^a
DZP	>95	98	99% hepático	<1%	5 (10 N-desmetil-DZP)	24-48 (72-96N-desmetil-DZP)	18	Si
ESM	>90	22	80-90% hepático	12-20%	8-12	40-60	30-40	Si
CNZ	>80	90	>98% hepático	<2%	2-10	17-56	22-23	Si
CLB	>95	90 (90 N-desmetil-CBZ)	>99% hepático	<1% (<10% N-desmetil-CBZ)	2-7	10-30 (36-46 N-desmetil-CBZ)	16	Si
VPA	>90 (crono 70%)	74-93 (saturable)	90% hepático	10%	2-4	12-16	8-13	No
VGB	60-80	17	no	100%	1-2	5-8		Si
GBP	<60	0	no	100%	1-2	5-9		No
TGB	<90	98	>99% hepático	<1%	1-2	5-9		
LTG	>95	66	>90 hepático	<10%	3-7	15-35		Si
TPM	>80	20	34% hepático	66%	4-5	20-30	13-20	Si
OXC	100	40 (MHD)	95% hepático a MHD	<1% OXC <27% MHD	2-3	8-15		Si
LEV	>95	3	24% hidrólisis extrahepática	95%	1-2	6-8	5-6	Si
PGB	>90	0	mínimo hepático	98%	1-2	5-7		Si
ZNS	>90	44	70-85% hepático	15-30%	4-5	50-70		Si
RFM	60-85	28	15,3% hepático	84,7%	1-2	6-10		Si hasta 1600 mg/d
LCM	100	14	60% a metabolitos inactivos	40%	2-3	12-14		Si
ESL	>90	44	35% hepático ^b	65%	4-5	20-24		Si
STP	no determinada	96	>95% hepático	<1%	7	4,5-13		No
RTG	60	70	64% hepático	36%	n.c.	9		
EVE	16	74	95-98% hepático	2-5%	n.c.	18-35		
PER	100	98	>95% hepática	< 5%	14	105		Si
BRV	100	35	>90% hepático a metabolitos inactivos	<10%	2	7-8		Si
CBD	Alta con comida grasa	94	>95% hepático	pequeño % no determinado	2-4	56-61		Si
FFA	68-83	50	75% hepático (a nor-FFA ^c)	<25% (FFA + nor-FFA)	4-5	20		
CNB	88	66	94,8 hepático	5,2%	14	50-60		Si hasta 300 mg/d

nc: no calculado de forma directa ^a Autoinducción las tres primeras semanas. ^b Referido a eslicarbazepina (= S-licarbazepina), metabolito activo en el que se metaboliza acetato de eslicarbazepina en un 92%. ^c nor-FFA: norfenfluramina

Tabla 19.3. Interacciones farmacocinéticas de MAC entre sí.

	PB	PHT	PRM	CBZ	DZP	ESM	CNZ	CLB	VPA	VGB	GBP	TGB	LTG	TPM	OXC	LEV	PGB	ZNS	RFM	LCM	ESL	STP	EVE	PER	BRV	CBD	FFA	CNB
PB	f	▲▼f	f	▼f	vf	vf	vf	vf	▼f	f	f	▼f	▼f	▼f	▼f	f	f	vf	▼f	f	▼f	f	▼f	▼f	vf	▼f	▼f	f
PHT	vf	f	▲ ^e	▼f	vf	vf	vf	v▲ _a	▲▼f	f	f	▼f	▼f	▼f	▼f	f	f	vf	▼f	f	▼f	f	▼f	▼f	vf	▼f	▼f	vf
PRM	f	f	f	▼f	vf	vf	vf	vf	▼f	f	f	▼f	▼f	▼f	▼f	f	f	vf	▼f	f	▼f	f	▼f	▼f	vf	▼f	▼f	f
CBZ	vf	▼f	vf	f	vf	vf	vf	vf	▼f	f	f	▼f	▼f	▼f	▼f	f	f	vf	▼f	f	▼f	f	▼f	▼f	vf	▼f	▼f	f
DZP	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
ESM	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
CNZ	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
CLB	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	▲f	f	f	f	▲ ^h	f	▲f
VPA	▲f	▲▼f	▲f	▲g	▲f	▲f	▲f	▲f	f	f	f	f	▲f	f	f	f	f	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
VGB	▼f	▼f	▼f	▲vf	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	▼f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
GBP	f	▲ ^b	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
TGB	f	f	f	f	f	f	f	f	▼f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	vf
LTG	f	f	f	▲ ^c	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
TPM	f	▲f	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
OXC	f	▲f	f	▲f	f	f	f	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	▼f	f	f	f	f
LEV	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
PGB	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
ZNS	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
RFM	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
LCM	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
ESL	f	▲f	f	f	f		f	f	f	f	f	f	vf	▼f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	▼f	f	f	f	f
STP	▲f	▲f	▲f	▲f	▲f	▲f	f	▲f	▲f	f	f	▲f		f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	▼ ^h	▲f	f
EVE	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
PER	f	f	f	vf	f	f	f	vf	vf	f	f	f	vf	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
BRV	f	▲ ^d	f	▲ ^c	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
CBD	f	f	f	f	f	f	f	▲f	▲f	f	f	f	▲f	f	f	f	f	f	f	f	f	▲f	▲	f	f	f	▲f	f
FFA	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
CNB	▲f	▲f	▲f	vf	f	f	f	▲ ^a	f	f	f	f	vf	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f

EXPLICACIÓN:

1) Efecto del MAC en vertical sobre [MAC] en horizontal, significativo o moderado

2) El grado de interacción no tiene por qué estar relacionado con la repercusión clínica.

Se obvian interacciones farmacodinámicas

▲ Aumento significativo ▼ Descenso significativo ▲ Aumento leve o moderado ▼ Descenso leve o moderado

a Aumento de su metabolito activo N-desmetilCLB.

b Aumento significativo en algunos estudios, no contrastado, seguramente no ocurre en dosis inferiores a GBP 600mg/d.

c Aumento de su metabolito CBZ-epóxido.

d A dosis de 400mg/d.

e Aumenta la ratio PB/PRM en el metabolismo de la PRM.

f Relación compleja porque también hay competencia por la unión a proteínas séricas.

g Aumento de CBZ o de su metabolito CBZ-epóxido

h Aumento de su metabolito 7-OH-CBD

Tabla 19.4. Otros fármacos que se ven alterados por MAC en su concentración plasmática ([P]).

MAC	Se reduce la [P] por:	Se aumenta la [P] por:
Anticonceptivos orales	PB, PRM, PHT, CBZ, OXC, ESL	
Levonogestrel	PER (dosis altas)	
Ciclosporina	PB, PRM, PHT, CBZ, OXC	
Corticoides, Praziquantel, Rifampicina, Teofilina	PB, PRM, PHT, CBZ	
Albendazol, Amiodarona, Beta-bloqueantes, Estatina, Metronidazol, Tiroxina	PB, PRM, PHT	
Dicumarínicos	PB, PRM, CBZ	PHT
Losartan	PB, PRM	
Digoxina, Fentanilo, Tacrolimus	PHT	
Verapamilo	PHT	CBZ
Everolimus, Itraconazol, Metadona	CBZ	
Diltiazem		CBZ, TPM
Fluoxetina, Fluvoxetina, Furosemida		CBZ
Metformina		TPM
Simvastatina, Rosuvastatina, Warfarina	ESL	

Tabla 19.5. Psicofármacos que se ven alterados por MAC en su concentración plasmática ([P]).

Grupo de MAC	Reduce la [P] de forma altamente relevante:	Reduce la [P] de forma muy relevante:	Reduce la [P] de forma relevante:	Reduce la [P] de forma no relevante:	Efecto variable (reduce o aumenta la [P])	Efecto desconocido sobre:	Aumenta la [P] de:
Inductores potentes: PB, PHT, PRM, CBZ	Cariprazina Lurasidona Quetiapina	Aripiprazol Brexiprazol Risperidona Clozapina Olanzapina Paliperidona Agomelatina Bupropion Citalopram Desvenlafaxina Duloxetina Escitalopram Fluvoxamina Mirtazapina Paroxetina Sertralina Trazodona Vortioxetina		Amisulpiride			
Alta dosis de inductores leves: CLB, TPM, OXC, RFM, ESL, PER			Aripiprazol Brexiprazol Risperidona Clozapina Olanzapina Paliperidona Bupropion Mirtazapina Sertralina Trazodona			Cariprazina Lurasidona Quetiapina	
VPA			Aripiprazol		Clozapina Olanzapina		Paliperidona

**Tabla 19.6. Efectos de otros fármacos
sobre los MAC en concentración plasmática ([P]).**

Fármaco	Reduce la [P] de:	Aumenta la [P] de:
Antineoplásicos	PHT	
Rifampicina	CBZ, VPA, ESM, LTG, ZNS, PER, BRV	
Diltiazem		TPM, CBZ
Fluconazol		PHT, CBZ
Isoniazida	ESM, LTG	PHT, CBZ, VPA
Alopurinol, Amiodarona, Dicumarínicos, Omeprazol, Tacrolimus, Tolbutamida, Trimetoprim		PHT
Eritromicina		CBZ, VPA
Cimetidina, Ketoconazol, Metronidazol, Verapamilo		CBZ
Buprenorfina	CBZ	
Teofilina	CBZ	
Salicilatos	VPA	
Hidroclorotiazida, Metformina, Propranolol		TPM
Anticonceptivos orales	LTG	
Fluconazol	BRV (clínicamente poco relevante)	

**Tabla 19.7. Efectos de psicofármacos
sobre MAC en concentración plasmática ([P]).**

Psicofármaco	Reduce la [P] de	Aumenta [P] de
Fluvoxamina		De forma relevante: PHT, VPA Probable relevancia: PB, PRM, CLB, LCM Posible relevancia: CBZ, TGB, ZNS Baja relevancia: BRV
Fluoxetina	LTG	De forma relevante: PHT, VPA Probable relevancia: PB, PRM, CLB, LCM Posible relevancia: CBZ, TGB, ZNS
Trazodona		PHT, CBZ
Sertralina	CBZ	PHT, VPA, LTG
Aripiprazol	LTG	
Olanzapina	LTG	

Evidencia	Nivel
Los fármacos no de primera generación tienen un mejor perfil farmacocinético y son más fáciles de implementar en politerapia	I

Pregunta 19.5. ¿Es necesario la titulación de dosis al iniciar tratamiento con un MAC?

Aproximadamente, la mitad de las pacientes con epilepsia que inician tratamiento con MAC se controlan en monoterapia y en dosis bajas. (13) Una dosificación baja inicial permite reevaluar y evitar el “sobre tratamiento”, facilitando una mejor tolerabilidad y adherencia al tratamiento. La titulación recomendada para cada MAC se muestra en la *Tabla 19.8*. (3,4) La titulación minimiza los efectos adversos (EA) dosis-dependientes (tipo A), los más frecuentes y que en la mayoría de las ocasiones surgen en la fase inicial de tratamiento, como el riesgo de Síndrome de Stevens-Johnson por LTG y hepatotoxicidad por VPA en niños fuera de la titulación recomendada. (14) La comorbilidad y el resto de tratamiento concomitante influyen en la titulación, así como la edad del paciente (*Tabla 19.9*). (14,15) En ancianos, la dosis final efectiva suele ser más baja, (15) y en niños es necesario fraccionar la dosis total en 2 ó 3 tomas al día para obtener concentraciones estables. (16)

Tabla 19.8. Medicamentos anticrisis. Titulación, dosis de mantenimiento orientativas en adultos y niños (si autorizados). Adaptado de <http://cima.aemps.es> (3).

MAC	Dosis de inicio	Ritmo de escalada (semanal si no se indica)	Dosis habitual de mantenimiento
Ácido valproico (VPA)	2-3 tomas al día, 1-2 tomas al día con la forma crono		
Niños (mg/Kg/día)	10	10 / 3-4 días	20-30 (Máx: 60)
Adultos (mg/día)	500	200-500	500-3000
Brivaracetam (BRV)	2 tomas al día		
Edad > 16 años (mg/día)	50-100	100	200
Cannabidiol (CBD)	2 tomas al día		
Edad >2 años (mg/kg/día)	5	5	10 (Máx: 20; CET: 25)
Carbamacepina (CBZ)	2-3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	4	4	15-20 (Máx: 30)
Adultos (mg/día)	100-200	200	400-1200
Cenomabato (CNB)	1 toma al día		
Adultos (mg/día)	12,5	x2 cada al menos 2 semanas	200
Clobazam (CLB)	1-2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	0,25	0,25	0,25-2
Adultos (mg/día)	5	5	10-40 (Máx: 80)

MAC	Dosis de inicio	Ritmo de escalada (semanal si no se indica)	Dosis habitual de mantenimiento
Clonacepam (CNZ)	1-3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	0,025	0,025 (3-5 días)	0,1-0,3
Adultos (mg/día)	1-1,5	0,5 (3 días)	3-6
Eslicarbacepina (ESL)	1 toma al acostarse		
Niños >6 años (mg/Kg/día)	10	10	10-30
Adultos (mg/día)	400	400	400-1600
Estiripentol (STP)	2-3 tomas al día en comidas asociado a VPA + CLB en Sd. Dravet		
Edad >3 años (mg/Kg/día)	10-20	10 / 3 días	50
Etosuximida (ESM)	2-3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	10	10	20-40
Adultos (mg/día)	500	250	500-2000
Fenfluramina (FFA)	2 tomas al día		
Edad >2 años (mg/kg/día)	0,2	segunda semana: 0,4 tercera semana: 0,7	26mg (=Máx) cuando no STP 17mg (=Máx) cuando sí SPT
Fenitoína (PHT)	1-3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	5	1-2	5-6
Adultos (mg/día)	100-300	50-100	200-500
Fenobarbital (PB)	1-2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	3-5	suele ser la dosis de inicio	suele ser la dosis de inicio
Adultos (mg/día)	30-100	25	50-200
Gabapentina (GBP)	3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	10	10 / 3	30-45
Adultos (mg/día)	300-900	300 / 1-3 días	1200-3600
Lacosamida (LCM)	2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	Niños 4 años y <50Kg: 2	2	10 (si <40Kg) 12 (si > 50Kg)
Adultos (mg/día)	100-200	100	200-400
Lamotrigina (LTG)	2-3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	monoterapia: 0,7 con VPA: 0,15 con inductores: 0,6	monoterapia: 0,7 / 1-2 sem con VPA: 1º mes: 0,15 / 1-2 sem luego: 0,3 / 1-2 sem con inductores: 1º mes: 0,6 / 1-2 sem luego: 1,2 / 1-2 sem	monoterapia: 3-6 (Máx: 10) con VPA: 1-5 con inductores: 5-15

MAC	Dosis de inicio	Ritmo de escalada (semanal si no se indica)	Dosis habitual de mantenimiento
Lamotrigina (LTG)	2-3 tomas al día		
Adultos (mg/día)	monoterapia: 25 con VPA: 12,5 con inductores: 50	monoterapia o con inductores: 50 / 1-2 sem con VPA: 25 / 1-2 sem	monoterapia o con VPA: 100-300 * con inductores: 100-500 *
Levetiracetam (LEV)	2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	10-20	10-20 / 1-2 sem	30-60
Adultos (mg/día)	500	500-1000	1000-3000
Oxcarbacepina (OXC)	2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	8-10	8-10	20-30 (Máx: 60)
Adultos (mg/día)	600	600	900-2400
Perampanel (PER)	1 toma al acostarse		
Edad > 12 años (mg/día)	2	2 / 2-4 sem	4-12
Pregabalina (PGB)	2-3 tomas al día		
Adultos (mg/día)	150	150	300-600
Primidona (PRM)	2-3 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	2,5	2,5 / 3-4 días	10-25
Adultos (mg/día)	125	125	500-1500
Rufinamida (RFM)	2 tomas al día en el Sd. Lennox-Gastaut		
Niños (mg/día)	<30kg: 200 >30kg: 400	<30kg: 200 / 3 días >30kg: 400 / 3 días	<30kg + VPA: 600 <30kg - VPA: 1000 30-50kg: 1800 >50: 2400
Adultos (mg/día)	400-800	400-800 / 3 días	1800-3200 (límite inferior si asociado a VPA)
Topiramato (TPM)	2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	1	1 / 1-2 sem	3-8
Adultos (mg/día)	25-50	25-50	200-500
Vigabatrina (VGB)	2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	40	10	50-200
Adultos (mg/día)	1000	500	1000-3000
Zonisamida (ZNS)	1-2 tomas al día		
Niños (mg/Kg/día)	2	2	4-8
Adultos (mg/día)	50	100	300-500

* Determinar nivel plasmático dada la importante variabilidad interindividual

En lactantes se requieren dosis ajustadas por peso, mayores a causa de su cociente bajo absorción / eliminación. Además, a edades precoces o cuando existen problemas para deglutir, la suspensión oral es útil y en ocasiones la única posible. (16) Para las situaciones en las que no pueda utilizarse la vía oral o en situaciones agudas, las dosis iv de algunos de los MAC están disponibles (ver los capítulos de esta guía relacionados con situaciones agudas).

Tabla 19.9. Características farmacocinéticas del anciano y del niño.

Absorción en el anciano y en el niño	Irregularidad en la absorción, pH, circulación, tiempo de vaciado, actividad enzimática. Menos motilidad en el anciano
Distribución en el niño	Aumento del agua corporal Disminución de la unión a proteínas Disminución de unión a transportadores tisulares
Metabolismo en el anciano	Disminución de los sistemas hepáticos CYP y UGT
Metabolismo en el niño	Aumento de la velocidad máxima de metabolismo Semivida más corta
Eliminación en el anciano	Disminución del aclaramiento renal en un 10% por cada década desde los 40 años
Eliminación en el niño	Aumento de la eliminación renal Aumento de la eliminación por biotransformación hepática

Evidencias	Nivel
El inicio escalado de dosis para una monoterapia en rango medio-bajo de dosis es el abordaje más adecuado	II
La titulación en ancianos debe ser más lenta para evitar toxicidad	II
La dosis final efectiva en ancianos es más baja que en pacientes adultos	III
La dosis de inicio en niños debe ser calculada por peso o superficie corporal, y el ritmo de escalado debe ajustarse a las recomendaciones establecidas	I

Pregunta 19.6. ¿Qué utilidad tienen los niveles plasmáticos de medicamentos anticrisis y su rango terapéutico?

Una RS de 2020 (17) sobre estudios en donde se analizan de forma rutinaria los niveles plasmáticos de PB, PHT, CBZ, VPA o LTG sólo encontró la mayor evidencia de beneficio en control de crisis y menos efectos adversos cuando sólo se analizaban pacientes en monoterapia con fenitoína, el fármaco con probablemente la farmacocinética más desfavorable. (2) Respecto a MAC más recientes (LTG, LEV, OXC, TPM, BRV, ZNS y PGB) un RCT de 2019 sobre 151 adultos, 55% en monoterapia, no encontró beneficio en el control de crisis o mejor tolerabilidad. (18) Sin embargo, no incluyeron pacientes con discapacidad intelectual, lo que puede subestimar los efectos adversos referidos en anamnesis directa. Se recomienda monitorizar niveles totales plasmáticos de MAC en determinadas situaciones, y a veces es necesario conocer la fracción libre plasmática (Tablas 19.10 y 19.11). (2,19) Más interés que el rango terapéutico de un fármaco (dato poblacional) puede ser el nivel terapéutico individual de un fármaco que refleja la dosis o combinación que controla las CE sin efectos adversos. (2,17,19) En la Tabla 19.12 se detallan los rangos farmacológicos de referencia de los diferentes MAC. (2)

Tabla 19.10. Principales indicaciones para realizar determinación de niveles plasmáticos de medicamentos anticrisis.

1. Comprobar la adherencia al tratamiento cuando se sospeche incumplimiento
2. Sospecha de toxicidad, en especial en politerapia donde los efectos adversos pueden ser coincidentes o sumativos
3. En cambio de dosis de politerapia con inductores e inhibidores, anticipándose a la posible interacción farmacocinética
4. En caso de mal control de CE a pesar de monoterapia o politerapia adecuadas por si el metabolismo o aclaramiento no son los esperados
5. Si se producen cambios en la forma o especialidad farmacéutica y hay cambio en el control de CE
6. Durante el embarazo, en particular caso de tratamiento con LTG
7. Otros grupos poblacionales y estados fisiopatológicos en los que se prevé distinta farmacocinética: niños, ancianos, pacientes sometidos a cirugía bariátrica, insuficiencia renal o hepática, enfermedad infecciosa, grandes quemados, pacientes críticos, pacientes con hipoalbuminemia, hemodiálisis, etc.
8. Definir el intervalo o nivel terapéutico individual de un paciente, promediando dos determinaciones en las mismas condiciones

Tabla 19.11. Situaciones en las que es aconsejable realizar determinación de fracción libre.

Tratamiento con MAC de alta unión a proteínas (CBZ, CLB, CZP, PER, PHT, VPA) y una de las siguientes situaciones:
- Pacientes con insuficiencia renal o con enfermedad renal grave
- Pacientes con enfermedad hepática grave
- Pacientes con albúmina sérica < 2,5 g/dl
- Pacientes con hiperlipidemias
- Pacientes en tratamiento concomitante con fármacos que presentan también alta unión a proteínas plasmáticas (competición)
- Concentraciones séricas totales dentro del intervalo de referencia y presencia de signos o síntomas de toxicidad o paciente sin respuesta terapéutica adecuada

Tabla 19.12. Rangos terapéuticos de los MAC.

MAC	PB	PHT	PRM	CBZ	CBZ-epoxi	DZP	ESM	CNZ	CLB	N-desmetil I-CBZ	VPA	VGB	GBP	TGB	LTG	TPM
μg/ml	10 - 40	10 - 20	5 - 10	4 - 12	- 2,3	0,15 - 0,6	40 - 100	0,02 - 0,07	0,03 - 0,3	0,3 - 3	50 - 100	0,8 - 36	2 - 20	0,02 - 0,2	2,5 - 15	5 - 20
MAC	OXC*	LEV	PGB	ZNS	RFM	LCM	ESL*	STP	EVE	PER	BRV	CBD	FFA	norFFA	CNB	
μg/ml	3 - 35	12 - 46	2 - 8	10 - 40	30 - 40	10 - 20	3 - 35	4 - 22	0,003 - 0,008	0,18 - 0,98	0,2 - 2	0,1 - 0,5	0,0051 - 0,15	0,003 - 0,15	3,8 - 37,8	

Pregunta 19.7. ¿Qué importancia tiene determinar los niveles plasmáticos de los MAC en el embarazo?

En el embarazo existe un aumento del metabolismo mediante CYP o glucoronidación y un aumento del filtrado glomerular, siendo el descenso en los niveles plasmáticos el principal factor teórico de empeoramiento de las CE. (20) Dos RS, una de la *American Academy of Neurology* y la *Academy Epilepsy Society* que recopilaba estudios hasta 2007 (21) y una segunda desde esa fecha hasta 2018 (22) analizaron la monitorización de los niveles de MAC en el embarazo mostrando un descenso en las concentraciones de LTG, LEV, OXC/ESL (su metabolito activo MHD), TPM y ZNS. Los autores recomiendan que puede reajustarse dosis, aunque sólo para LTG se ha demostrado repercusión en más CE si caída al 65% del nivel previo al embarazo. (20,22) Probablemente en estos MAC sea idóneo conocer antes del embarazo el nivel terapéutico individual de la paciente. (20)

Evidencias	Nivel
La monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona con un mejor control de las CE ni con menor incidencia de EA, por lo que no está indicada	I
En la mujer embarazada en tratamiento con LTG - y posiblemente también en el caso de OXC/ESL, LEV, TPM, ZNS - es importante mantener las concentraciones séricas que mostraron efectividad en la etapa preconcepción	II

Pregunta 19.8. ¿Cuándo debe extraerse el análisis para determinar niveles plasmáticos?

Deber realizarse en período estacionario (tras al menos 4-5 semividas del fármaco desde el último cambio de dosis), y en momento “valle”, que es justo antes de la toma de la dosis matutina, aunque en el caso concreto de MAC con una sola toma nocturna (PB, ZNS, ESL, PER, CNB) las oscilaciones son pequeñas y no es tan determinante el momento de la extracción. (2)

Tabla 19.13. Conceptos relacionados con la intercambiabilidad permitida de fármacos

Fármaco Genérico (FG)	Todo fármaco que tenga respecto al Fármaco innovador (FI) iguales forma farmacéutica, composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, y haya demostrado ser bioequivalente
Biodisponibilidad	Velocidad a la que se absorbe una sustancia o fracción activa, y la cantidad de ella que llega a los receptores titulares en los que debe actuar. Se interpreta por la velocidad y cuantía con que el fármaco alcanza la circulación general
Bioequivalencia	Un producto (B) es bioequivalente a otro (A) cuando su biodisponibilidad tras ser administrado a idéntica dosis molar es tan semejante que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad son en esencia idénticos. La autorización por las Agencias reguladoras utiliza la semejanza que el 90 % del intervalo de confianza de la relación entre A y B, para el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C _{máx}) quede dentro del rango $\pm 20\%$ (80-125%). Esto se traduce en variaciones en niveles plasmáticos inferiores a 5-7%. Las variaciones entre lotes de un mismo fármaco comercializado son de 95-105%, menores que las fisiológicas y patológicas ambientales
Equivalente terapéutico	Distinto principio activo con misma indicación y similar eficacia y seguridad, que necesita comprobarse clínicamente. Un fármaco bioequivalente es equivalente terapéutico y no necesita comprobación clínica según EMA y FDA si tiene excipientes inactivos

Pregunta 19.9.- ¿Qué requisitos debe cumplir un MAC genérico? ¿Pueden utilizarse MAC genéricos en el tratamiento de pacientes con CE?

En la *Tabla 19.13* se resumen los conceptos de fármaco genérico (FG), biodisponibilidad, bioequivalencia con el fármaco innovador (FI) según la EMA/AEMPS (23), y equivalencia terapéutica. El rango de aceptación del 20% en los parámetros farmacocinéticos se fijó ya en los años 80 teniendo en cuenta diversas consideraciones que permiten asumir que se trata de un dintel que marca la ausencia de consecuencias de una diferencia cinética. (24) La AEMPS autoriza la intercambiabilidad entre FG y FI o entre dos FG (Ley 29/2006, de 26 de Julio, BOE n.º 178). (25) Sin embargo, por la Orden Ministerial SCO/2874/2007 (26) no se pueden intercambiar por farmacéutico sin conocimiento expreso del médico prescriptor los principios activos de estrecho margen terapéutico (“anexo I” que incluye CBZ y PHT) y los principios activos de especial control médico (“anexo II” que incluye VGB). En la misma orden se facultaba a la AEMPS a actualizar ambos listados, siendo la última vez el 12 de Diciembre de 2016 cuando se incluye EVE pero sólo en si indicación en trasplante. (27)

Pregunta 19.10. ¿Existen evidencias de seguridad al sustituir un MAC innovador por un MAC genérico, o dos MAC genéricos entre sí?

La bioequivalencia entre un FG y un FI no implica matemáticamente que un FG con otro FG tengan que ser bioequivalentes (28) pero las agencias reguladoras admiten que esa variabilidad es improbable que tenga repercusión clínica. (24) . En estudios de sustitución intra-individuo de un MAC innovador por MAC FG o entre FG de LTG, LEV y TPM, las variaciones de los niveles plasmáticos son similares a aquellas bajo MAC estable. (29) Así, desde 2016, la Asociación Americana de Epilepsia (AES) mantiene que la sustitución es segura para las personas con epilepsia en tratamiento. (30)

Respecto a MAC concretos, dos estudios independientes aleatorizados, prospectivos y controlados sobre LTG no encuentran relación entre el intercambio y el control de CE, asistencia a urgencias o tolerabilidad, (31,32) y muestran cumplimiento de la bioequivalencia. (33) Tres trabajos prospectivos abiertos estudian el cambio en LEV (34,35) (Reimers y Makoula 2017) y en OXC (36) sin encontrar repercusión clínica en las fluctuaciones plasmáticas encontradas tanto en MAC genéricos como en MAC innovadores. Otro estudio prospectivo durante 4 años en 2018 de LEV innovador a un genérico concreto tampoco encontró diferencias clínicas. (37) Un estudio más reciente pero retrospectivo sobre LEV en 75 pacientes, la mitad con epilepsia refractaria tampoco encontró diferencias clínicas (CE o efectos adversos) a 6 meses de forma global pero sí un aumento significativo de CE en los pacientes considerados controlados. (38) No hay estudios respecto a otros MAC recientes.

Dos aspectos cuestionados de los FG que los grupos de investigación comentan de forma repetida (39) son el margen estrecho terapéutico y el efecto *nocebo*. En el primero de ellos, la EMA indica que la bioequivalencia se basa en un límite 90-111% de equivalencia con la AUC en lugar de 80-125%. (23) Un reciente estudio reevalúa la bioequivalencia y la capacidad de conmutación hasta de los 117 MAC genéricos de segunda generación registrados hasta 2020 en Europa, incluyendo LTG, LEV, GBP, PGB, TPM, OXC, ZNS, LCM y ESL. Concluyen que la repercusión en las concentraciones plasmáticas era baja si la bioequivalencia entraba en los límites de AUC 90%-111%, condición que cumplían la mayoría de los genéricos, siendo la AUC un parámetro más robusto y menos variable dentro de un propio individuo, y sólo algunos genéricos de GBP daban resultados muy desfavorables. (39)

El influjo del efecto *nocebo*, la mala expectativa del paciente respecto al cambio no está evaluado en profundidad y una RS sobre enfermedades neurológicas no es capaz de cuantificar su importancia, (40) pero una encuesta en más de 800 pacientes con CE detectó que es un factor importante en la falta de adherencia al tratamiento. (41) Para minimizar este problema, la AES solicitó que los MAC genéricos se fabricasen con una apariencia uniforme y mientras no exista esa uniformidad, el médico prescriptor es el que debe explicar al paciente que a pesar del cambio de apariencia es el mismo medicamento. (30) Igualmente, la AEMPS acepta que los FG pueden tener distinta apariencia y llevar distintos excipientes que el FI, por lo que expresa (24) que hay que dar la información oportuna si entre otros aspectos el cumplimiento terapéutico pudiera afectarse por el cambio de apariencia o denominación del medicamento.

Evidencia	Nivel
El riesgo tras intercambiar entre MAC genérico e innovador, o entre MAC genéricos, si existe, es bajo, puesto que las fluctuaciones plasmáticas son similares a las encontradas en un mismo MAC en estado estacionario con dosis estables, sin que se haya observado repercusión en el curso clínico	II

Recomendaciones	Grado
Se recomienda iniciar MAC en monoterapia, en escalada lenta hasta una primera dosis baja-media de su rango terapéutico	B
La dosis y titulación de MAC en el niño debe ser calculada por peso o superficie corporal	A
En el anciano se precisa titulación más lenta para evitar toxicidad	B
En el anciano se precisa menos dosis final de MAC para alcanzar el mismo control de CE	C
La edad, género, comorbilidades y resto de tratamiento influyen en la titulación, vía de administración y dosis final óptima	R-SADE
La monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona con un mejor control de las CE ni con menos efectos adversos por lo que no está indicada	A
Es recomendable la determinación de los niveles plasmáticos en situaciones clínicas concretas (<i>Tablas 19.10 y 19.11</i>)	R-SADE
En la mujer con deseo gestacional y embarazada en tratamiento con LTG es recomendable conocer el nivel terapéutico individual	B
En la mujer con deseo gestacional y embarazada en tratamiento con LEV, OXC/ESL, TPM o ZNS es recomendable conocer el nivel terapéutico individual	R-SADE
Puede iniciarse un tratamiento de forma indistinta con un MAC genérico o MAC innovador	B
Los MAC genéricos pueden considerarse bioequivalentes entre ellos, sin comprometer eficacia o seguridad	B
El intercambio entre un MAC genérico o no, y otro bioequivalente no es aconsejable en epilepsia de difícil control, mujer con posibilidad de embarazo, anciano, y cuando hay control completo con tal MAC	R-SADE
La Regulación actual protege del riesgo de intercambio entre MAC genérico y MAC innovador si éste tiene estrecho margen terapéutico	B
El médico prescriptor es el autorizado para explicar el cambio autorizado de MAC innovador a MAC genérico si la distinta apariencia del medicamento puede comprometer el cumplimiento terapéutico; en el caso de que eso no pueda ser posible no debe realizarse el intercambio del medicamento	R-SADE

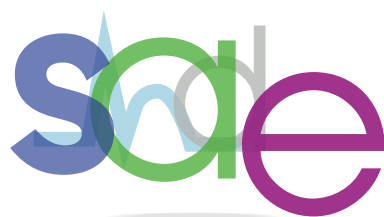
BIBLIOGRAFÍA

1. Galanopoulou AS, Buckmaster PS, Staley KJ, Moshé SL, Perucca E, Engel J, et al. Identification of new epilepsy treatments: Issues in preclinical methodology. *Epilepsia*. marzo de 2012;53(3):571-82.
2. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. octubre de 2018;40(5):526-48.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AMPS (CIMA). Medicamentos autorizados en España de uso humano. URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> Acceso en Febrero 2025.
4. Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2025. *Contin Lifelong Learn Neurol*. febrero de 2025;31(1):125-64.
5. Uptodate <https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/search> Acceso en Febrero 2025.
6. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. noviembre de 2013;52(11):927-66.
7. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-Epilepsy Disorders. *Clin Pharmacokinet*. diciembre de 2013;52(12):1045-61.
8. Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. *Epilepsy Res*. julio de 2015;113:19-27.
9. Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther*. marzo de 2017;Volume11:643-57.
10. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. diciembre de 2014;16(4):409-31.
11. Verrotti A, Tambucci R, Di Francesco L, Pavone P, Iapadre G, Altobelli E, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Rev Neurother*. 1 de febrero de 2020;20(2):167-73.
12. Spina E, Pisani F, De Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*. abril de 2016;106:72-86.
13. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 1 de marzo de 2018;75(3):279.
14. Guerrini R, Parmeggiani L. Practitioner Review: Use of antiepileptic drugs in children. *J Child Psychol Psychiatry*. febrero de 2006;47(2):115-26.
15. Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, Valiensi SM, García MDC, Gonorazky SE, et al. Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients. *Epilepsy Behav*. abril de 2013;27(1):29-35.
16. Verrotti A, Iapadre G, Di Donato G, Di Francesco L, Zagaroli L, Matricardi S, et al. Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 4 de marzo de 2019;15(3):199-211.
17. Al-Roubaie Z, Guadagno E, Ramanakumar AV, Khan AQ, Myers KA. Clinical utility of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Systematic review. *Neurol Clin Pract*. agosto de 2020;10(4):344-55.
18. Aícuá-Rapún I, André P, Rossetti AO, Ryvlin P, Hottinger AF, Decosterd LA, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol*. enero de 2020;87(1):22-9.

19. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 3 de marzo de 2020;16(3):227-38.
20. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* [Internet]. 25 de septiembre de 2018 [citado 23 de febrero de 2025];91(13). Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000006240>.
21. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. mayo de 2009;50(5):1247-55.
22. Arfman IJ, Wammes-van Der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. abril de 2020;59(4):427-45.
23. Committee for Medical Products for Human Use C. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). London, 2010. Report CPMP/ EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
24. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos García Arieta A. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010: 34; 71-82. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>.
25. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2006; <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29>.
26. Orden Ministerial SCO/2874/2007 <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>.
27. Resolución de 12 de diciembre de 2016, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [https://www.boe.es/eli/es/res/2016/12/12/\(4\)](https://www.boe.es/eli/es/res/2016/12/12/(4)).
28. Karalis V, Macheras P, Bialer M. Generic Products of Antiepileptic Drugs: A Perspective on Bioequivalence, Bioavailability, and Formulation Switches Using Monte Carlo Simulations. *CNS Drugs*. enero de 2014;28(1):69-77.
29. Contin M, Alberghini L, Candela C, Benini G, Riva R. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res*. mayo de 2016;122:79-83.
30. Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr*. mayo de 2016;16(3):209-11.
31. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia*. septiembre de 2015;56(9):1415-24.
32. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol*. abril de 2016;15(4):365-72.
33. Berg M, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, et al. Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 de agosto de 2017;74(8):919.

34. Reimers A, Olsson P, Nilsson J, Hoff E, Reis M, Strandberg M, et al. Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration—A prospective study in an outpatient setting. *Epilepsy Res.* agosto de 2017;134:54-61.
35. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, Siatouni A, Siarava E, Verentzioti A, et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure.* mayo de 2017;48:1-6.
36. Bosak M, Słowik A, Dziedzic T. Brand-to-generic oxcarbazepine switch – A prospective observational study. *Epilepsy Res.* marzo de 2019;151:75-7.
37. Trimboli M, Russo E, Mumoli L, Tripepi G, Fortunato F, Mastroianni G, et al. Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study. *Eur J Neurol.* abril de 2018;25(4):666-71.
38. Tharavichitkun J, Yadee T, Angkaow P, Suansanae T. Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study. *Neurol Int.* 15 de marzo de 2022;14(1):271-83.
39. Odi R, Franco V, Perucca E, Bialer M. Bioequivalence and switchability of generic antiseizure medications (ASMs): A re-appraisal based on analysis of generic ASM products approved in Europe. *Epilepsia.* febrero de 2021;62(2):285-302.
40. Spanou I, Mavridis T, Mitsikostas DD. Nocebo in Biosimilars and Generics in Neurology: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 24 de julio de 2019;10:809.
41. Sarpatwari A, Gagne JJ, Lu Z, Campbell EG, Carman WJ, Enger CL, et al. A Survey of Patients' Perceptions of Pill Appearance and Responses to Changes in Appearance for Four Chronic Disease Medications. *J Gen Intern Med.* marzo de 2019;34(3):420-8.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

20

Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos.

AUTORES:

- *Jorge Romero Godoy*
- *Elena Arce Portillo*

REVISORES:

- *Javier Aparicio Calvo*
- *Pedro J. Serrano Castro*
- *Pablo Cabezudo García*

Pregunta 20.1.- ¿En niños y adultos con CE, qué daños pueden derivarse de la recurrencia de las CE?

Lesiones físicas y accidentes

En un estudio de cohortes con pacientes adultos y pediátricos diagnosticados con epilepsia (edad ≥ 7 años) que incluyó a 200 pacientes, 86 (43%) sufrieron lesiones durante las crisis [1]. Casi la mitad de este grupo mostró una tendencia a las lesiones recurrentes. Los traumatismos más comunes fueron lesiones de tejidos blandos (36,5%), traumatismo craneal (32%), lesión dental (8,5%), quemaduras (7%), dislocación (7%), fracturas (6,5%) y sumersión (2%). Dos tercios de los pacientes sufrieron la lesión en el hogar.

El 64% de los pacientes que tuvieron convulsiones durante más de 10 años sufrieron múltiples lesiones ($P = 0,003$). La frecuencia de lesiones fue mayor entre los pacientes con crisis diarias o mensuales ($P = 0,03$). El 76% de los pacientes que sufrieron lesiones más de dos veces tuvieron convulsiones tónico-clónicas generalizadas, y la epilepsia generalizada genética se encontró más en pacientes lesionados ($P = 0,02$). Además, los pacientes que recibieron politerapia tenían más probabilidades de sufrir una lesión que los que recibieron monoterapia ($P = 0,003$) [1].

En un estudio prospectivo que incluía a 72 pacientes adultos con epilepsia, las lesiones relacionadas con las convulsiones ocurrieron desde el inicio de la epilepsia en 55 (76,4%) casos y en el año previo en 17 (23,6%) casos. Las lesiones fueron más frecuentes en pacientes más jóvenes, con menor edad al inicio de la epilepsia, en politerapia y con puntuaciones Seizure Severity Questionnaire (SSQ) más altas (prueba T; $54,5 \pm 27,7$ vs $36,1 \pm 23,4$, $p = 0,011$). Las lesiones en el año anterior se asociaron con una alta ocurrencia de lesiones previas, puntuaciones más bajas en el Quality of Life in Epilepsy Inventory QOLIE-31 ($56,7 \pm 18,6$ vs $66,6 \pm 16,1$; $p = 0,048$), mayor frecuencia de convulsiones y la percepción de mayor gravedad de las convulsiones [2].

Mortalidad

La mortalidad prematura en personas con epilepsia es 2-3 veces superior que en la población general, pero solo una parte de estas muertes es directamente atribuible a las CE en sí mismas (accidentes,

EE y SUDEP), ya que la mayoría de las defunciones están ligadas a la etiología [3,4]. Son factores de riesgo: el inicio en la infancia, la alta frecuencia de las CE, el déficit neurológico, la falta de adherencia a medicamentos anticrisis (MAC) y los antecedentes de EE. La mortalidad es mayor por debajo de los 50 años, en la epilepsia estructural o metabólica, en epilepsia resistente a fármacos (ERF) y en la que cursa con CEGTC [4].

En un estudio prospectivo en niños cuyo objetivo fue estimar la incidencia de muertes por epilepsia infantil en el Reino Unido e Irlanda se notificaron 88 casos confirmados con una incidencia anual general de 0,65 por 100 000 niños menores de 16 años (intervalo de confianza del 95% 0,52-0,81). Más casos fueron varones (65%) y los casos se dieron en todos los grupos de edad, con más muertes notificadas en niños mayores. El 25% de las muertes estaban relacionadas con la epilepsia. La SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*) fue la causa más común de muertes relacionadas con convulsiones, representando 13 de 17 niños (76%). En el 36% de los fallecimientos se observó un síndrome epiléptico subyacente y el 88% presentó retraso global del desarrollo. Además, el 90% de los niños presentaban enfermedades comórbidas además de la epilepsia [5].

Calidad de vida, problemas sociales y psiquiátricos

Los trastornos depresivos se presentan en aproximadamente un tercio de las personas con epilepsia y son la comorbilidad psiquiátrica más común en personas con epilepsia. Son el predictor más fuerte de una mala calidad de vida. Los síntomas de depresión incluyen bajo estado de ánimo, cansancio y apatía. El sueño y el funcionamiento cognitivo también pueden verse afectados [6].

Un metaanálisis que incluyó 48 estudios en pacientes adultos encontró que la prevalencia acumulada de la depresión en pacientes con epilepsia es de aproximadamente el 27% (IC del 95%, 23-31) en entornos poblacionales y del 34% (IC del 95%, 30-39) en entornos clínicos. Veinte estudios informaron que la frecuencia de crisis, los bajos ingresos, el desempleo, la percepción del estigma, la ansiedad, ser mujer, el estado civil soltero, la evolución de la enfermedad, una peor calidad de vida, puntuaciones más altas de discapacidad y crisis con afectación de la conciencia eran factores de riesgo para la depresión [7].

En una revisión sistemática con metaanálisis en pacientes jóvenes con epilepsia se encontró una prevalencia general agrupada de trastornos de ansiedad del 18,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 12,0%-28,5%), y para la depresión, la prevalencia agrupada fue del 13,5% (IC del 95%: 8,8%-20,2%). En muestras de jóvenes con epilepsia en comparación con controles sanos, se informó de una sintomatología de ansiedad significativamente mayor ($d = 0,57$, IC del 95% 0,32-0,83, $p < 0,001$) y depresiva ($d = 0,42$, IC del 95% 0,16-0,68, $p < 0,001$) [8].

Evidencia	Nivel
Los riesgos de lesión física, muerte prematura o EE atribuibles a una CE son altos en crisis prolongadas y epilepsias mal controladas	II

Pregunta 20.2.- ¿Cuál es el riesgo de recurrencia en caso de no iniciar un tratamiento anticrisis en niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico?

En un metaanálisis basado en 58 estudios (con 54 cohortes), con un total de 12 160 participantes (mediana 147; rango: 31 a 1443), que cumplieron los criterios de inclusión para la revisión. De los 58 estudios, 26 eran pediátricos, 16 de adultos y los 16 restantes eran una combinación de población pediátrica y adulta [9].

La mayoría de los estudios incluidos tenían un diseño de estudio de cohortes, con dos estudios de casos y controles y un estudio de casos y controles anidado. Treinta y dos estudios (29 cohortes) describieron un diseño longitudinal prospectivo, mientras que 15 estudios tenían un diseño retrospectivo y los restantes eran ensayos controlados aleatorizados.

Se realizó un metaanálisis en tres puntos temporales: seis meses, un año y dos años para todas las edades combinadas, estudios pediátricos y de adultos, respectivamente. Se encontró una recurrencia general estimada de las crisis epilépticas de todos los estudios incluidos a los seis meses del 27% (IC del 95%: 24% a 31%), del 36% (IC del 95%: 33% a 40%) al año y del 43% (IC del 95%: 37% a 44%) a los dos años, con estimaciones ligeramente inferiores para el análisis de subgrupos de adultos y ligeramente superiores para el análisis de subgrupos pediátricos [9].

Una revisión sistemática con metaanálisis que incluye seis estudios estima en el 45% (IC al 95%: 37-60%) el riesgo de recurrencia a 3 años tras una primera CE no provocada y no tratada en niños (entre 1 mes y 15,5 años) con exploración neurológica y neurodesarrollo normal [10].

En un estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento a 10 años mostró unas tasas de recurrencia acumuladas de: 29,4% a los 6 meses, 35,8% a 1 año, 41,1% a los 2 años, 47,9% a los 5 años y 57,5% a los 10 años. Cabe destacar que la mayoría de las recurrencias, específicamente el 61,2%, se manifestaron dentro de los 6 meses iniciales posteriores al inicio, con un 74,4% ocurriendo dentro del primer año y un 82,6% dentro de los 2 años iniciales [11].

En un estudio de seguimiento a 3 años de niños con epilepsia no tratados con MAC a pesar de haber sufrido entre 2-5 CE no provocadas se concluye que la epilepsia de reciente diagnóstico y con datos de buen pronóstico puede no precisar de tratamiento inmediato, puesto que el 66% siguieron sin tratamiento al final del periodo de seguimiento, entrando en remisión la mayoría de ellos. Además, no hubo diferencias en la incidencia de accidentes y lesiones entre tratados o no, y las medidas de calidad de vida fueron mejores en aquellos sin tratamiento [12].

En el estudio MESS (Multicenter Epilepsy and Single Seizures), un ECA multicéntrico en el que se incluyeron niños y adultos con todo tipo de CE, el riesgo de recurrencia tras una primera CE no tratada fue del 39% y 51% a los 2 y 5 años, respectivamente. La mayor parte de las recurrencias se produjeron en los dos primeros años (alrededor del 50% dentro de los 6 meses siguientes a la CE inicial) [13].

El riesgo de recurrencia tras dos o más CE no tratadas fue del 61% y 69% a los 2 y 5 años (más elevado que en los pacientes con una única CE). El riesgo de recurrencia aumentó en correlación con el aumento en el número de CE [13].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia de una primera CE no tratada es aproximadamente del 40% a los dos años en niños y adultos	I
El riesgo de recurrencia tras dos o más CE en niños y adultos es, al menos, del 60% a los dos años	I

Pregunta 20.3.- ¿En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico no tratadas, qué factores aumentan o disminuyen el riesgo de recurrencia?

En una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó cuatro estudios con una muestra de 741 niños se encontraron entre los predictores de recurrencia: la crisis focal (OR=1,52; IC95%=1,05-2,19), las anomalías epileptiformes en el EEG (OR=1,97; IC95%=1,31-2,96) y los antecedentes familiares de epilepsia (OR=2,37; IC95%=1,56-3,59) que se asociaron con un aumento estadísticamente significativo del riesgo [14].

En un estudio prospectivo con 108 niños con una primera crisis epiléptica, en el seguimiento a los 4 años, el 37,9% de los pacientes experimentó una recurrencia y el 13,6% recibió un diagnóstico de epilepsia. Los factores significativamente asociados con la recurrencia fueron la naturaleza “no provocada” de la primera convulsión, múltiples convulsiones en las primeras 24 horas, antecedentes familiares positivos de convulsiones febriles o epilepsia y afecciones/problemas neurológicos preexistentes [15].

En un estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento a 10 años, el riesgo de recurrencia de los pacientes con descargas epilépticas anormales en video-EEG, crisis nocturnas, resonancia magnética anormal, lesión cerebral previa y crisis focales fue del 71,9%, 61,4%, 61,5%, 75,0% y 69,7%, respectivamente. Las descargas epileptiformes (RR 2,5; IC del 95% 1,4-4,3; P = 0,001) y la lesión cerebral previa (RR 2,1; IC del 95% 1,2-3,7; P = 0,007) fueron predictores de recurrencia [11].

Una revisión sistemática con la finalidad de emitir recomendaciones para el tratamiento en adultos de una primera CE no provocada pone de relieve que los factores más importantes asociados con elevado riesgo relativo de recurrencia (RR) de CE son:

- Historia de lesión cerebral previa: RR entre 1-5 años de 2,55 (IC 95%: 1,44-4,51) (grado de evidencia A)
- Anomalías epileptiformes en el EEG: RR entre 1-5 años de 2,16 (IC 95%: 1,07-4,38) (grado de evidencia B)
- Anomalías significativas en la neuroimagen: RR entre 1-4 años de 2,44 (IC 95%: 1,09-5,44) (grado de evidencia B)
- CE durante el sueño: RR a 1-4 años de 2,1 (IC 95%: 1,0-4,3) (grado de evidencia B)[16]

La edad, sexo, historia familiar de CE, tipo de CE y presentación como EE o CE múltiples en 24 horas, no estaban consistentemente asociadas con riesgo aumentado de recurrencia [16]. En otra revisión sistemática posterior se citan además como factores de riesgo la presencia de CE focales, historia familiar de epilepsia y examen neurológico anormal [17].

Evidencias	Nivel
La etiología sintomática remota y un EEG anormal aumentan el riesgo de recurrencia tras una primera CE en niños y adultos. Los efectos de ambos podrían ser aditivos	I-II
El riesgo de recurrencia está en relación inversa con el tiempo transcurrido desde la primera CE	I
Una neuroimagen o un examen neurológico anormales aumentan el riesgo de recurrencia tras una primera CE	I
Una primera CE durante el sueño tiene un riesgo de recurrencia mayor que una primera CE en vigilia	II

Pregunta 20.4.-¿En niños y adultos con una primera CE no provocada de reciente diagnóstico, son eficaces los MAC para reducir el riesgo de recurrencia?

En un metaanálisis basado en 6 ensayos quasi- o controlados y aleatorizados que incluían pacientes con cualquier edad y tipo de CE (1634 pacientes), se concluyó que en comparación con los controles, los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento inmediato tuvieron una menor probabilidad de recaída a 1 año (RR 0,49; IC 95% 0,42 a 0,58), a 5 años (RR 0,78; IC 95% 0,68 a 0,89) y una mayor posibilidad de remisión inicial a 5 años (RR 1,25; IC 95% 1,02 a 1,54), en los tres conjuntos con una alta calidad de evidencia. Sin embargo, no hubo diferencia entre el tratamiento inmediato y el grupo control a largo plazo, en términos de remisión final a los cinco años (RR 1,02; IC del 95%: 0,87 a 1,21), con evidencia de alta calidad [18].

A su vez, la Guía de Práctica Clínica de la AAN recoge que el tratamiento inmediato de la primera CE no provocada en el adulto reduce el riesgo absoluto de recurrencia un 35% en los primeros 2 años (nivel B) pero no afecta a la proporción de pacientes en remisión a largo plazo (>3 años) [16].

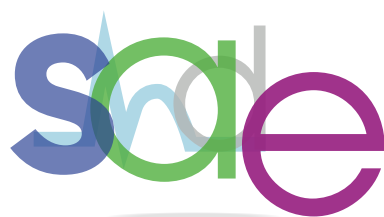
Evidencias	Nivel
El tratamiento precoz con MAC tras una primera CE no provocada, reduce el riesgo de recurrencia de las crisis a corto plazo (1-2 años)	I
El tratamiento precoz con MAC tras una primera CE no provocada, NO aumenta la probabilidad de remisión a largo plazo	I

Recomendaciones	Grado
En adultos y niños con dos o más CE no provocadas se recomienda iniciar tratamiento con MAC	B
En adultos y niños con una primera CE no provocada y con factores de riesgo para recurrencia de crisis (lesión cerebral previa/neuroimagen con lesión estructural relevante, exploración neurológica anormal, EEG con descargas epileptiformes, crisis nocturna), se recomienda iniciar tratamiento con MAC para reducir el riesgo de recurrencia a corto plazo	B
En adultos y niños con una primera CE no provocada y SIN factores de riesgo para recurrencia de crisis, NO se recomienda iniciar tratamiento con MAC	B
La decisión de iniciar tratamiento con MAC debe ser individualizada, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia, los potenciales efectos adversos y las preferencias del paciente	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Asiri S, Al-Otaibi A, Al Hameed M, et al. Seizure-related injuries in people with epilepsy:A cohort study from Saudi Arabia. *Epilepsia Open*. 2022 Sep;7(3):422-430. doi:10.1002/epi4.12615.
2. de Almeida Fischer B, Tedrus GMAS. Seizure-related injuries in adults:A prospective case-controlled study on risk factors, seizure severity and quality of life. *Epilepsy Behav*. 2022 Sep;134:108849. doi:10.1016/j.yebeh.2022.108849.
3. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries:A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:6-16. doi:10.1111/epi.13603.
4. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries:A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:17-26. doi:10.1111/epi.13604.
5. Abdel-Mannan O, Sutcliffe AG. A national surveillance study of childhood epilepsy mortality in the UK and Ireland. *Eur J Neurol*. 2020 Feb;27(2):327-333. doi:10.1111/ene.14081.
6. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 16;4(4):CD010682. doi:10.1002/14651858.CD010682.pub3.
7. Qin SK, Yang ZX, Guan ZW, et al. Exploring the association between epilepsy and depression:A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Dec 15;17(12):e0278907. doi:10.1371/journal.pone.0278907.
8. Scott AJ, Sharpe L, Loomes M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxiety and Depression in Youth With Epilepsy. *J Pediatr Psychol*. 2020 Mar 1;45(2):133-144. doi:10.1093/jpepsy/jsz099.
9. Neligan A, Adan G, Nevitt SJ, et al. Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 23;1(1):CD013847. doi:10.1002/14651858.CD013847.pub2.
10. Garcia Pierce J, Aronoff S, Del Vecchio M. Systematic Review and Meta-analysis of Seizure Recurrence After a First Unprovoked Seizure in 815 Neurologically and Developmentally Normal Children. *J Child Neurol*. 2017;32:1035-9. doi:10.1177/0883073817726461.
11. Chen XY, Zhou FH, Tan G, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure with different risk factors:A 10-year prospective cohort study. *Epilepsy Res*. 2024 Nov;207:107457. doi:10.1016/j.epilepsyres.2024.107457.
12. Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, et al. Childhood epilepsy with a small number of seizures may be left untreated:an international prospective study. *Epileptic Disord*. 2019;21:141-53. doi:10.1684/epd.2019.1040.
13. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy:further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:317-22. doi:10.1016/s1474-4422(06)70383-0.
14. Pellino G, Faggioli R, Madrassi L, et al. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk:A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy Behav*. 2022 Feb;127:108498. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108498.
15. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, et al. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department:risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Jan;61(1):82-90. doi:10.1111/dmcn.14015.

16. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline:Management of an unprovoked first seizure in adults:Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84:1705-13. doi:10.1212/wnl.0000000000001487.
17. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, et al. Epidemiology of early stages of epilepsy:Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*. 2017;49:46-53. doi:10.1016/j.seizure.2017.02.006.
18. Leone MA, Giussani G, Nevitt SJ, et al. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.:CD007144. doi:10.1002/14651858.CD007144.pub3.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

21

Tratamiento farmacológico de las crisis y epilepsias focales.

AUTORES:

- F^o Manuel Sánchez Caballero
- Irene Sofia Machado Casas

REVISORES:

- Javier Aparicio Calvo
- Pedro J. Serrano Castro
- Pablo Cabezudo García

Introducción

Las epilepsias focales representan la mayoría de los casos de epilepsia, tanto en niños como en adultos. Los medicamentos anticrisis (MAC) constituyen la primera elección en su tratamiento, pero es importante identificar y establecer lo mejor posible su semiología y etiología para conseguir la mejor elección, incluso cuando ésta es la opción quirúrgica, evitando así aparentes resistencias a la terapia mediante una buena clasificación diagnóstica [1].

En la actualidad, a pesar de la incorporación de más de una decena de nuevos MAC en las últimas dos décadas, no hemos llegado aún al tratamiento de precisión de la epilepsia. Actualmente se logra el control sintomático en, aproximadamente, las dos terceras partes de los casos [2, 3]. Los MAC de tercera generación, en comparación con los usados previamente (primera y segunda generación), surgen con la mejora de los conocimientos fisiopatológicos de sus indicaciones y en base a diseños de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que los enfrentan, bien a placebo, o bien a MAC de generaciones anteriores considerados de referencia en el tratamiento de la Epilepsia con crisis focales. Aunque en general tienen un menor riesgo de efectos adversos con menos interacciones farmacológicas, no han logrado un aumento significativo en el grado de control de las crisis versus a las terapias clásicas.

Hay que matizar que estos ECA están bien diseñados para comprobar su eficacia en epilepsia focal con extensión bilateral motora (EBM) refractaria contra placebo, pero como terapia añadida, no de inicio. Además, no existen ECA realizados en población menor de cuatro años ni en otras poblaciones especiales como embarazadas. Como casi todos los MAC usados en epilepsia tienen indicación en epilepsia focal, con escasas excepciones como ocurre con la etosuximida, es cada vez más frecuente que se empiecen a utilizar como primera indicación en este tipo de epilepsias focales (y no como uso añadido) basándose en registros y estudios en vida real, por la confianza que conlleva su uso prolongado y ensayos de extrapolación, en los que se establecen comparaciones frente a controles históricos, sobre todo en EEUU. Estos ensayos intentan muchas veces establecer el uso de estos fármacos en monoterapia considerando el beneficio frente a politerapia [4].

En este capítulo, se resumen las evidencias actualizadas en el tratamiento de las crisis focales, con la discusión de algunos de los meta-análisis más relevantes y recientes.

Pregunta 21.1.- ¿Qué MAC son eficaces en monoterapia en epilepsia focal?

Los MAC indicados actualmente en monoterapia en epilepsia focal con o sin EBM son: PB, PHT, CBZ, VPA, OXC, LTG, GBP, TPM, ZNS, LEV, ESL, LCM. Aunque en nuestro medio no está autorizado, la FDA en EEUU aprobó PER para su uso en monoterapia para crisis focales (CF) con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 12 años y BRV en pacientes mayores de 4 años.

Hay numerosos estudios que comparan estos MAC, y han ido apuntando recomendaciones específicas a la hora de elegir uno de ellos según las condiciones clínicas, efectividad y tolerabilidad. Entre estas recomendaciones señalamos [4].

- PHT vs VPA: un metaanálisis de 11 ECA con estos fármacos en monoterapia concluyó más incidencia precoz de efectos adversos con PHT y menor eficacia con VPA.
- PB vs CBZ y PHT: PB tiene eficacia comparable pero peor tolerabilidad que CBZ y PHT.
- CBZ vs VPA: eficacia mayor de CBZ.
- CBZ vs PHT: un metaanálisis de 4 ECA no encontró diferencias significativas entre los dos.
- CBZ vs LTG: metaanálisis de 14 ECA confirma que ambos son efectivos, sin diferencias significativas en eficacia, pero con menor tolerabilidad de CBZ.
- TPM vs CBZ: la comparación de tres ECA objetivó mayor duración de remisión de crisis con CBZ.
- LEV vs CBZ: Una revisión sistemática con y un metaanálisis comparándolos en monoterapia mostraron que ambos fueron efectivos para la ausencia de crisis y fueron bien tolerados, aunque LEV tuvo una menor frecuencia de crisis y de eventos adversos dermatológicos en epilepsia focal pediátrica [5,6].
- ZNS vs CBZ: se concluyó la no inferioridad y ausencia de diferencias en los EA de ambos fármacos.
- LCM vs CBZ: no inferioridad de LCM en un ECA de fase 3.
- OXC vs CBZ y PHT: OXC ha demostrado igual eficacia que CBZ y PHT, con mejor tolerabilidad y menor EA en niños, especialmente dermatológicos y hematológicos.
- ESL vs CBZ formulación retardada: ha demostrado no inferioridad en un ECA en monoterapia enmascarado frente a CBZ.
- ESL, LCM y CBZ: se comprobó eficacia y seguridad de ESL en dosis hasta 1600 mg/ día, LCM hasta 600 mg/día y 1200 mg/día de CBZ en adultos.
- GBP vs LTG: un ensayo comparativo demostró menos eficacia de GBP en EF.
- LEV, ZNS, ESL y LCM mostraron similar eficacia comparado con CBZ.
- LEV vs LTG vs ZNS: ZNS mostró no inferioridad con LTG, pero LTG fue superior en remisión de CE en doce meses [7].
- PGB vs LTG: PGB muestra inferioridad en eficacia.
- VGB vs CBZ: menor eficacia de VGB, con alta prevalencia de alteraciones en el campo visual sobre todo en adultos como efecto adverso grave, que hace no pueda considerarse como un fármaco de primera línea [3,4].
- PER vs OXC: Un EC de un solo centro con 130 pacientes niños y adolescentes, y otro con 67 pacientes tras ACV. En ambos estudios PER en monoterapia no es inferior a OXC y ambos son bien tolerados [8,9].
- LCM vs PER: Estudio observacional prospectivo de un solo centro, con 120 pacientes pediátricos ≥4 años, mostró que ambos son similares en eficacia y tolerancia. El grupo PER presentó más EA en términos de irritabilidad, frente a LCM (aunque este EA desapareció a las pocas semanas del inicio del tratamiento) [10].

La Guía de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 recomienda, LTG y LEV como primera línea de monoterapia de EF tanto en niños como adultos [11]. Deja ZNS, CBZ y OXC como fármacos alternativos de segunda línea de monoterapia, en caso de fracaso terapéutico. También en 2022 la Cochrane ha actualizado un metaanálisis en red sobre 89 ECA de monoterapia en adultos y niños con crisis de inicio focal, comparando el tiempo de fracaso de tratamiento, remisión y la primera crisis de los 12 MAC aprobados en monoterapia para CF: concluye que carbamazepina y lamotrigina son las opciones más adecuadas de tratamiento inicial en EF, pero también recomienda LEV como tratamiento inicial adecuado, con mejor tolerancia que las dos anteriores, apoyando así las recomendaciones de la Guía NICE [12].

Las recomendaciones de la SEN para el tratamiento de CF se basan en un consenso de expertos, como en el caso de la Guía NICE. Recomienda LEV y LTG como opciones principales para la monoterapia. Sugiere el uso de otros como CBZ, OXC, LCM y ESL, dependiendo de las características del paciente, tolerabilidad y perfil del fármaco [13].

En líneas generales la mayoría de guías de práctica clínica recomiendan evitar inductores enzimáticos y prefiere LEV, LTG y fármacos de 3ª generación recientemente aprobados como monoterapia de inicio tanto en edad adulta como en edad pediátrica [3,14].

Hay que destacar que VPA, a pesar de estar aprobado como MAC de primera línea en el tratamiento de la epilepsia con CF, está formalmente contraindicado en mujeres en edad fértil por su potencial teratogénico, por lo que esta aprobación solo es válida fuera de ese contexto [15].

Evidencias	Nivel
CBZ, OXC, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, PB, PHT, VPA, TPM y ZNS son eficaces en monoterapia para CF	I-II
PER, BRV y CNB son probablemente eficaces como monoterapia en CF	III
CBZ es peor tolerada que la LTG	I
La evidencia actual sugiere cierta ventaja de CBZ en focales frente a VPA en monoterapia	I
En adultos, el tratamiento en monoterapia con ESL o LCM no son inferiores a la CBZ y son mejor tolerados para las crisis focales	I
CBZ, LTG y OXC son más eficaces que GBP	I-II

Pregunta 21.2 ¿Existen tratamientos eficaces concretos en epilepsia focal según el síndrome y la etiología?

En cuanto a la etiología de la epilepsia focal suele existir una importante diferencia entre la población infantil y la de adultos. En niños, las epilepsias focales se subdividen en síndromes de epilepsia focal autolimitada, epilepsia focal de causa desconocida (que son la mayoría) y, en menor porcentaje, epilepsia focal de causa conocida (sintomática). En adultos, por el contrario, las epilepsias focales suelen ser adquiridas y hay un pequeño grupo de síndromes epilépticos de aparición tardía, como la epilepsia mesial temporal familiar (FMTLE) o la epilepsia hipermotora relacionada con el sueño (SHE) [1].

En relación a los síndromes epilépticos focales edad dependiente, en general el pronóstico es bueno en la mayoría de los pacientes, no siempre cumplen criterios de tratamiento farmacológico, pero, si lo precisan, suelen responder bien a los MAC.

La guía NICE 2022, para los síndromes epilépticos focales edad dependiente, dedica un subapartado al tratamiento de la epilepsia con puntas centrotemporales de la infancia (SeLECTS), comparando LEV, OXC, CBZ, TPM y CZP. Incluye dos estudios de placebo vs Sultiame y OXC [16]. En líneas generales, no encuentra diferencias entre las intervenciones comparadas. Con respecto al sultiame, a pesar de demostrar su eficacia vs placebo, señalar que no está disponible en nuestro medio por lo que se debe tener en cuenta en caso de fracaso terapéutico. En esta guía, consideran LTG y LEV como tratamiento de primera línea por su efectividad y tolerancia, y CZP, OXC y ZNS como de segunda línea, y siempre teniendo en cuenta que, según su experiencia, la CBZ, la OXC y la LTG pueden provocar en raras ocasiones un aumento de las convulsiones y/o la evolución a otro síndrome epiléptico con mayores efectos sobre la función cognitiva como encefalopatía por activación de la actividad punta-onda durante el sueño (EPOAS).

Con la aprobación en monoterapia de los nuevos fármacos, existen estudios observacionales (clase IV) con OXC, LEV, VPA, PER o BRV para el tratamiento de la epilepsia con puntas centrotemporales de la infancia (SeLECTS) donde muestran efectividad clínica y buena tolerancia en todos ellos. Dado su buen perfil farmacocinético y buena tolerancia, muchos clínicos usan como primera opción LEV y evitan los bloqueantes de canales de sodio por la posibilidad de desencadenar EPOAS [17-20], sobre todo si hay sospecha de una canalopatía.

En cuanto a las epilepsias focales de causa sintomática, no existen consensos para establecer una línea de actuación según la etiología, aunque hay numerosos estudios comparativos de los fármacos de última generación en series de casos pequeñas con una misma etiología [9,21,22]. Tienen, en general, un número pequeño de pacientes y muestran un perfil de eficacia y seguridad parecido, por lo que no podemos recomendar un MAC determinado. Su elección se hará en función de las propiedades farmacocinéticas, perfil de EA y uso concomitante de otros medicamentos. Así, por ejemplo, MAC con propiedades inductoras de la enzima citocromo P450 (como carbamazepina o fenitoína) pueden empeorar la enfermedad coronaria y cerebrovascular comórbida al causar hiperlipidemia y favorecen el desarrollo de osteopenia y osteoporosis. Otros fármacos como LEV empeoran las manifestaciones conductuales que pueden ya ser graves en pacientes con patología psiquiátrica comórbida, por lo que el objetivo final de la elección del fármaco será la eliminar las crisis y minimizar en la medida de lo posible los EA concomitantes [23,24].

Existen algunas recomendaciones, no obstante, con evidencias limitadas que merecen ser mencionadas:

- El excelente pronóstico farmacológico en epilepsia post-ictus permite control de crisis con monoterapia a dosis bajas, favoreciendo LEV o LTG sobre CBZ por mejor perfil de seguridad, cognitivo y menor mortalidad [25, 26].
- En epilepsia focal por Malformaciones del desarrollo cortical, los bloqueadores de canales de sodio (CBZ, OXC, LTG) son superiores a LEV como tratamiento inicial [27].
- En Epilepsia focal sintomática a tumores cerebrales, LEV es el MAC de primera línea por su perfil de seguridad y ausencia de interacciones con antineoplásicos. PER representa opción racional como adyuvante por su mecanismo específico anti-AMPA dirigido a la fisiopatología epileptogénica tumoral [28].
- El síndrome de Dravet (SD), causado por variantes patogénicas con pérdida de función en SCN1A (canal Nav1.1), representa el ejemplo paradigmático de medicina de precisión en epilepsia, con tres MAC aprobados específicamente para este síndrome:
 - Fenfluramina (FFA): Dispone de dos ECA, doble ciego, controlados con placebo, fase III que demuestran eficacia en el tratamiento del SD [29, 30].
 - Estiripentol (STP): Aprobado como terapia adyuvante a CLB + VPA en SD en base a ECA [31].
 - Cannabidiol (CBD): Dispone de dos ensayos fase III que demostraron reducción importante en frecuencia de crisis [32].

- En el Complejo Esclerosis Tuberosa, el Everolimus, un inhibidor de la vía mTOR ha demostrado eficacia en el control de las crisis a través de un ECA y ha recibido la aprobación su uso en este síndrome cuando existe epilepsia refractaria [33].
- En el emergente terreno de las epilepsias de base autoinmune, una revisión sistemática ha sugerido que, aunque en líneas generales, se comportan como refractarias a tratamiento médico, la mayor eficacia cabe ser esperado de MAC que actúen como bloqueantes de los canales del sodio [34]. Además, existe un estudio multicéntrico retrospectivo que sugiere la eficacia relativa de la combinación Cenobamato y Clobazam en el tratamiento de la Epilepsia asociada con la inmunidad con anticuerpos anti-GAD65 [35].

Evidencias	Nivel
LEV, CBZ, OXC y LTG pueden ser útiles en SeLECTS	III
Los bloqueantes de canales de Na ⁺ pueden, aunque rara vez, exacerbar crisis o precipitar EPOAS en SeLECTS.	IV
STP (en combinación con VPA+CLB), FFA y CBD son eficaces como terapia adyuvante en el tratamiento del Síndrome de Dravet	I
Everolimus es eficaz como tratamiento adyuvante para las crisis relacionadas con el Complejo Esclerosis Tuberosa	I
La combinación CNB+CLB podría ser un tratamiento especialmente eficaz en la epilepsia asociada a anti-GAD65	IV

Pregunta 21.3 ¿Qué fármacos son eficaces como terapia concomitante en epilepsias focales?

A pesar de la introducción de nuevos MAC, no se ha conseguido avanzar en el porcentaje de casos que se controlan en monoterapia, que se mantiene en los dos tercios. De ahí, el uso en combinación de varios MAC con demostrada eficacia al asociarlos con distintos mecanismos de acción y con ausencia de interacciones entre ellos (conocida como politerapia racional).

Todos los MAC referidos en apartado anterior, indicados en monoterapia, pueden ser añadidos al tratamiento en curso con otro para optimizar el control de la EF.

Como ya hemos señalado antes, algunos MAC sí tienen indicación de inicio en monoterapia en otros países, pero que en España sólo la tienen como terapia adyuvante (TA) en su ficha técnica, como PER y BRV. Existen estudios de práctica clínica cuando se administran en monoterapia con datos de eficacia similares a los informados para otros MAC de 3ª generación. Esto implica que, aunque no podamos usarlos como primera opción, si podemos pasar a monoterapia tras conseguir un buen control con la asociación [36]. Además, los estudios de extrapolación permiten que MAC de última generación, puedan ser indicados en edad pediátrica [37].

- BRV: BRV está aprobado por la EMA como tratamiento adyuvante de las crisis de inicio focal en pacientes ≥2 años y por la FDA como monoterapia y tratamiento adyuvante de las crisis focales desde 1 mes de edad. En práctica habitual se realiza conversión desde LEV 10 :1 para minimizar efectos adversos psiquiátricos, o como primera opción para minimizar comorbilidad psiquiátrica y/o conductual (sobre todo en caso de presentar previamente patología psiquiátrica), aunque no existen ensayos clínicos que respalden esta pauta de cambio [24]. Según los metaanálisis,

se asume similar eficacia que LCM, ESL y PER [38,39]. y es un fármaco seguro con pocas interacciones farmacológicas, de amplio espectro y buena tolerancia y con alta respuesta clínica sostenida, buena tolerabilidad a largo plazo y con escasa repercusión cognitiva en los pacientes pediátricos [40].

- CLB y CZP: Hay que tener la consideración de que conllevan tolerancia y riesgo de crisis epilépticas (CE) o exacerbaciones tras su privación, sobretodo tras su uso crónico, por lo que es recomendable establecer pautas de retirada gradual. El CLB ha demostrado con tres estudios de bajo nivel de evidencia científica (clase III), que incluyeron a 206 personas que, en monoterapia, tiene una eficacia similar a la de la fenitoína o la carbamazepina en el tratamiento de niños con CF que no han recibido tratamiento previo con mejores datos de tolerabilidad que otras benzodiazepinas [41].
- LCM: Un ECA en población pediátrica demostró que LCM fue superior a placebo como terapia adyuvante en crisis focales [42]. En 2022, la AEMPS flexibilizó los criterios de edad para el uso de este MAC y aprobó la monoterapia en niños a partir de dos años. Por debajo de los dos años, disponemos de series observacionales en lactantes y neonatos que sugieren un perfil de seguridad razonable y posible eficacia, pero la evidencia es limitada y no hay aprobación regulatoria por debajo de 2 años [43,44].
- LEV: Aunque la monoterapia está aprobada para pacientes mayores de 16 años, la AEMPS indica su uso como terapia coadyuvante para CF con o sin generalización en pacientes mayores de un mes. Al igual que la LCM, múltiples estudios observacionales y pequeños ensayos que sugieren eficacia y buena seguridad en etapa neonatal, aunque la calidad de la evidencia es limitada y su uso en este grupo de edad es offlabel. Las guías de la ILAE sobre crisis neonatales proponen fenobarbital como primera línea y consideran levetiracetam como una de las opciones de segunda línea cuando no hay respuesta adecuada al fenobarbital, sobre la base de datos emergentes de eficacia y un perfil de seguridad más favorable que otros fármacos clásicos [45,46,47].
- PGB: La última actualización de la revisión Cochrane incluyó 11 ECA de los cuales 9 compararon PGB con placebo. Concluyen que PGB en pacientes con EF refractaria y usada como terapia añadida es más eficaz que el placebo para producir una reducción de las crisis del 50 % o más (evidencia de baja fortaleza) y la libertad de CF (evidencia de fortaleza moderada). Los resultados demostraron eficacia con dosis de 150 mg/día a 600 mg/día, con una eficacia creciente con dosis de 600 mg, aunque con mayores problemas de tolerabilidad a dosis más altas, pero indican que son estudios a corto plazo y se necesitan ensayos a más largo plazo y con mayor certeza de evidencia [48].
- PER: en la fase abierta pivotal ya demostró mejoría significativa en crisis focales con o sin generalización. El gran análisis de práctica clínica PERMIT, que integró datos de 44 estudios (5193 pacientes), mostró tasas de respuesta $\geq 50\%$ y de libertad de crisis del 58% y 23% a 12 meses, respectivamente, y una retención del 64%, apoyando su efectividad y tolerabilidad en vida real, aunque con las limitaciones propias de los estudios observacionales. [49]. Otros estudios de monoterapia o terapia adyuvante de primera línea en EEUU como el estudio ELEVATE o FREEDOM coinciden en términos de eficacia, tolerabilidad y elevadas tasas de retención si bien la ausencia de comparadores activos limita las conclusiones sobre su posición frente a otros fármacos de primera línea. En perfil de seguridad, es comparable a otros fármacos de tercera generación, sus EA graves fueron bajos, y fundamentalmente psiquiátricos o conductuales sobre todo en pacientes ya con antecedentes, o adolescentes. En la mayoría de pacientes, pueden minimizarse si se considera la reducción de la dosis de PER siendo además un fármaco con un buen dominio a nivel cognitivo y en funciones ejecutivas en pacientes en edad pediátrica [50,51,52].

- RFM: en una RS de 6 ensayos clínicos que incluyó 1759 pacientes, se objetiva la eficacia en el control de CF refractarias, pero con frecuentes EA, indicando además los ensayos revisados fueron de duración relativamente corta y no aportaron pruebas de su uso a largo plazo [53].
- Everolimus: eficaz en EF en pacientes con esclerosis tuberosa [54,55,56]. Algunos análisis indirectos sugieren que la magnitud del efecto de everolimus podría ser similar o superior al CBD para la reducción de crisis; sin embargo, no existen ensayos directos ni metaanálisis comparativos robustos que permitan afirmar de forma concluyente la superioridad de everolimus frente a CBD [56].
- CNB: indicado en epilepsia refractaria tras fracaso a dos MAC. En una RS y un MA en red de CNB frente a fármacos de tercera generación (BRV, ESL, LCS, PER y ZNS) para las CF, CNB presentó una notable eficacia frente a los otros MAC, con tasas de respuesta significativamente más altas en comparación a los otros en términos de libertad de crisis, pero también mostro tasas más altas de EA, que fueron estadísticamente significativas en seguridad y tolerabilidad [57].

En el estudio KORK, un estudio de cohorte observacional prospectivo para pacientes con epilepsia refractaria con 172 adultos con epilepsia resistente a fármacos, se comparó el CNB con controles históricos tratados con LCM, PER y BRV. Las tasas de retención a los 6 y 12 meses fueron del 88,7% y 80%, respectivamente y con una eficacia para el CNB mayor que la de los controles históricos, si bien se trata de comparaciones no aleatorizadas [58].

En la práctica clínica, existen numerosos estudios prospectivos en pacientes con epilepsias muy refractarias lesionales o no con una respuesta clínica muy relevante [47] de ahí que deba tenerse en cuenta como terapia coadyuvante de EF refractaria en pacientes pendientes de cirugía y en epilepsia refractaria autoinmune anti GAD [35,60].

- FFA: eficaz en control de crisis secundarias a Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut [56,61].
- CBD: eficaz en control de crisis focales en el complejo esclerosis tuberosa y en cualquier tipo de crisis en Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut por encima de los dos años [62,63,64].

Estos tres últimos fármacos son los medicamentos anticrisis más emergentes, de ahí que desde nuestra sociedad se elaboró un documento para facilitar su uso en la práctica clínica diaria [65].

Un reciente MA en red, de 29 ECA y controlados que incluyó a 11.750 pacientes, cuyo objetivo era valorar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de RFM, BRV, CNB, ESL, LCM, RTG y PER como tratamientos complementarios para el tratamiento de las CF demostró que, aunque todos fueron significativamente superiores al placebo, la RTG fue la más eficaz seguida por CNB (aunque teniendo en cuenta la dosis, CNB 400 mg/día obtuvo mejores puntuaciones que la RTG 1200 mg/día). En cuanto a libertad de crisis, BRV (100 mg/día) fue el mejor, seguido de CNB (400 mg/día). Con respecto a la tolerabilidad, LCM 600 mg/día tuvo la clasificación más baja, seguido de CNB 400 mg/día. Respecto a EA severos, el ranking más bajo fue LCM 400 mg/día y RTG 1200 mg/día [66]. Estos resultados deben interpretarse con cautela por la naturaleza indirecta del NMA y la heterogeneidad entre ensayos.

En nuestro medio RTG no se usa en CF refractarias, ya que por los EA severos descritos (como la pigmentación ocular y cutánea), la AEMPS lo restringe a tratamiento adyuvante de las crisis focales refractarias, con o sin generalización secundaria, en pacientes que no toleren o no respondan a otras terapias.

En otro metaanálisis en red de 16 ECA y 4507 pacientes, que comparaba fármacos de tercera generación (BRV, CNB, ESL, LCM y PER), CNB tenía la mayor probabilidad de ser la mejor opción para la reducción de la frecuencia de convulsiones $\geq 50\%$ y 100% , y BRV y LCM tenían las mayores probabilidades de ser los tratamientos mejor tolerados [67].

Evidencias	Nivel
BRV, CNB, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PER, TPM, ZNS son eficaces como terapia concomitante en epilepsia focal	I
CBZ, CLB, CZP, PB, PHT, PGB y VPA son probablemente eficaces como tratamiento concomitante en crisis focales	II
CNB como terapia concomitante en epilepsia focal farmacorresistente (fracaso a ≥ 2 FAE previos) presenta mayor probabilidad de reducción $\geq 50\%$ y de libertad de crisis que otros MAC de tercera generación	II
FFA es eficaz como terapia concomitante para el control de crisis convulsivas en síndrome de Dravet	I
FFA es eficaz como terapia concomitante para el control de crisis tónico-atónicas (y caídas) en síndrome de Lennox-Gastaut	I
CBD es eficaz como terapia concomitante en el control de crisis convulsivas asociadas a síndrome de Dravet	I
CBD es eficaz como terapia concomitante en crisis atónicas/tónico-atónicas y caídas asociadas a síndrome de Lennox-Gastaut	I
CBD es eficaz como terapia concomitante en crisis asociadas al complejo esclerosis tuberosa en pacientes con epilepsia resistente	I
Everolimus es eficaz como terapia concomitante de crisis focales resistentes en pacientes con esclerosis tuberosa	I

Pregunta 21.4. ¿Existen combinaciones de MAC que hayan mostrado una especial eficacia en epilepsia focal?

En general, cuando la monoterapia falla, se busca el uso de combinaciones de fármacos siguiendo los principios de una politerapia racional, teniendo en cuenta grupos de MAC con distintos mecanismos de acción, su espectro, la tolerabilidad y las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, para intentar un menor grado de interacción entre ellos. Sin embargo, a la hora de seleccionar las combinaciones más eficaces, la evidencia es escasa pues la mayoría de datos provienen de estudios observacionales, series pequeñas o extrapolaciones de modelos animales [68].

De las asociaciones de MAC con evidencia clínica de eficacia terapéutica en CF realmente, solo dos tiene evidencia científica reseñable [69]:

- Combinación de VPA y LTG: Esta es la única combinación con evidencia relativamente robusta de sinergia clínica, tanto en niños como en adultos y tanto en CE focales como generalizadas [70, 71].
- Combinación de LEV y LCM: Existen estudios (generalmente abiertos u observacionales) que sugieren buena respuesta y tolerabilidad de la combinación LEV+LCM en epilepsia focal refractaria [68].

Para el resto de combinaciones, la evidencia es muy limitada y, en varios casos, se basa más en: Mecanismos de acción complementarios, perfiles de espectro amplio (VPA, LEV, TPM, ZNS, PER) y Ausencia de interacciones farmacocinéticas mayores.

Así, podrían ser resaltadas las siguientes combinaciones:

- Combinación de CBZ y VPA: La revisión de politerapia racional menciona CBZ+VPA como combinación posiblemente útil, pero un estudio prospectivo comparando CBZ sola vs CBZ+VPA no mostró claras ventajas en eficacia ni tolerabilidad, y se alerta de mayor complejidad de interacciones [68].
- Combinación de VPA + BRV/CLB/LEV/PER/TPM/ZNS: combinando el amplio espectro de cada uno con distintos mecanismos de acción y sin interacciones entre ellos. Sin embargo, en la mayoría de casos sólo hay series pequeñas o experiencia clínica, sin comparador, que no permiten hablar de “evidencia clínica de eficacia terapéutica” en sentido estricto [68].
- Combinación de LTG y TPM: Aparece en revisiones como combinación potencialmente interesante, pero la evidencia se considera clase IV (informes anecdóticos/series pequeñas) [68].

Existen asociaciones a priori no recomendadas porque pueden agravar la epilepsia. Se considera que un MAC agrava las CE cuando aumentan su frecuencia y/o su intensidad tras su administración y, al suspenderlo, mejoran. Aunque las evidencias que existen son de clase IV, se han descrito algunos MAC que son eficaces para varios tipos de crisis y agravan otras o incluso, paradójicamente agravan aquellas para las que inicialmente estaban indicadas, como las carboxamidas en la epilepsia de punta onda centrot temporal, o LTG que puede agravar las mioclonías.

La combinación de dos MAC de la misma familia en muchos casos va a potenciar los EA sin obtener en ocasiones un beneficio [72]. Los bloqueantes de canales de sodio, aunque pueden asociarse, suelen presentar más tasas de efectos adversos, de ahí que cuando deba usarse esta combinación se recomienda optar por las moléculas de este grupo más recientes (OXC/ESL/LCM/CNB) versus CBZ/PHT/LTG, que tiene un mayor perfil de EA [73].

Evidencias	Nivel
La combinación VPA con LTG podría ser una combinación sinérgica eficaz para las crisis focales	IV
La combinación de un modulador SV2A con un bloqueante de canal de sodio es una opción eficaz y generalmente bien tolerada en epilepsia focal	IV
La combinación bloqueante de canal de sodio con un fármaco GABAérgico es razonable y potencialmente eficaz en epilepsia focal, dentro del marco de politerapia racional	IV

Recomendaciones	Grado
CBZ, LEV, LTG y OXC son opciones de primera elección en monoterapia de inicio en epilepsia focal tanto en niños como en adultos	A
En caso de utilizarse ≥ 2 MAC, se recomienda utilizar MAC con diferentes mecanismos de acción, basándose en el principio de la politerapia racional	C
En epilepsia focal refractaria (fracaso de ≥ 2 MAC), CNB debe considerarse como opción adyuvante de referencia por su mayor probabilidad de respuesta y libertad de crisis frente a otros MAC	B
En pacientes con síndrome de Dravet o Lennox-Gastaut con mal control de crisis convulsivas o de caída pese al tratamiento de primera línea, se recomienda considerar FFA o CBD como tratamiento adyuvante	A
En pacientes con epilepsia asociada al complejo esclerosis tuberosa que continúan con crisis a pesar del tratamiento inicial, se recomienda considerar cannabidiol como tratamiento adyuvante	A

<

>

BIBLIOGRAFÍA

1. Nascimento FA, Friedman D, Peters JM, Bensalem-Owen M, Cendes F, Rampp S, et al. Focal epilepsies: Update on diagnosis and classification. *Epileptic Disord.* 2023;25:1-17. doi:10.1002/epd2.20045.
2. Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2025. *Continuum (Minneap Minn).* 2025 Feb 1;31(1):125-164. doi:10.1212/cont.0000000000001521.
3. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2018 Jul 10;91(2):74-81. doi:10.1212/WNL.0000000000005755.
4. Machado Casas IS, Martinez Lizana EI, Camino León R, et al. Tratamiento farmacológico crónico de las crisis focales y generalizadas. En: Sánchez Álvarez JC, editor. *Guía Andaluza de Epilepsia 2020: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos [Internet].* Sociedad Andaluza de Epilepsia; 2020. p.275-284 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://sade.org.es/docs/guia2020.pdf>.
5. Martins JMB, Vieira PLF, et al. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy in the management of pediatric focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2024 Nov;183(11):4623-4633. doi:10.1007/s00431-024-05768-0.
6. Montazerlotfelahi H, et al. Safety and efficacy of levetiracetam and carbamazepine monotherapy in the management of pediatric focal epilepsy: a randomized clinical trial. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 Jul;397(7):5233-5240. doi:10.1007/s00210-024-02954-7.
7. Marson A, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1363-1374. doi:10.1016/S0140-6736(21)00247-6.
8. Yi JQ, et al. Comparison of the effectiveness and safety of perampanel and oxcarbazepine as monotherapy in children and adolescents with newly diagnosed focal epilepsy. *Front Pharmacol.* 2023 Aug 30;14:1189058. doi:10.3389/fphar.2023.1189058.
9. Yan C, et al. A non-inferiority randomized controlled study of perampanel versus oxcarbazepine monotherapy for post-stroke epilepsy. *Seizure.* 2025 Feb;125:172-178. doi:10.1016/j.seizure.2025.01.016.
10. Zhou R, et al. Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: A prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior. *Epilepsy Behav.* 2023 Sep;146:109353. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109353.
11. National Institute for Health and Care Excellence. *Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217] [Internet].* Published 27 Apr 2022; last updated 30 Jan 2025 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
12. Nevitt SJ, Sudell M, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Apr 1;4(4):CD011412. doi:10.1002/14651858.CD011412.pub4.
13. Toledo M, Garcia Peñas JJ, Soto V, Fonseca E. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: *Manual de práctica clínica de epilepsia [Internet].* 2019. p.117-132 [cited 2026 Feb 16]. Available from: https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaEpilepsia_2023.pdf.

14. Matricardi S, Scorrano G, Prezioso G, Burchiani B, Di Cara G, Striano P, Chiarelli F, Verrotti A. The latest advances in the pharmacological management of focal epilepsies in children: a narrative review. *Expert Rev Neurother*. 2024 Apr;24(4):371-381. doi:10.1080/14737175.2024.2326606.
15. Pack AM, Oskoui M, Roberson SW, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, et al. Teratogenesis, perinatal, and neurodevelopmental outcomes after in utero exposure to antiseizure medication. *Epilepsy Curr*. 2025 Mar 11;15357597241258514. doi:10.1177/15357597241258514.
16. National Guideline Alliance (UK). Effectiveness of antiseizure medications for self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: Epilepsies in children, young people and adults. NICE Evidence Reviews Collection [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581163/>.
17. Asadi-Pooya AA, Forouzesh M, Eidi H, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in treatment of rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;94:1-8. doi:10.1016/j.yebeh.2019.02.009.
18. Yue X, Liu XM, et al. The efficacy and cognitive impact of perampanel monotherapy in patients with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: a retrospective analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 May 29;19:1263-1271. doi:10.2147/NDT.S410858.
19. Liu WT, Yan XX, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes improves quality of life. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jul 20;133(14):1649-1654. doi:10.1097/CM9.0000000000000925.
20. Fan L, Shen Y, et al. Safety and efficacy of one-dose nocturnal levetiracetam for the treatment of self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2025 Oct 1;15(1):34302. doi: 10.1038/s41598-025-11906-x.
21. van der Meer PB, Dirven L, et al. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: levetiracetam vs valproic acid. *Epilepsia*. 2021 May;62(5):1119-1129. doi:10.1111/epi.16880.
22. Labate A, Fortunato F, et al. Perampanel as first add-on choice on the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: an observational real-life study. *Neurol Sci*. 2021 Apr;42(4):1389-1394. doi:10.1007/s10072-020-04636-7.
23. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*. 2022 Apr 5;327(13):1269-1281. doi:10.1001/jama.2022.3880.
24. Willems LM, van der Goten M, von Podewils F, et al. Adverse event profiles of antiseizure medications and the impact of coadministration on drug tolerability in adults with epilepsy. *CNS Drugs*. 2023 Jun;37(6):531-544. doi:10.1007/s40263-023-01013-8.
25. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, et al; EPIC Study. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):282-289. doi:10.1159/000342669.
26. Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C, von Euler M, Kumlien E, Åsberg S, Zelano J. Association between antiseizure drug monotherapy and mortality for patients with poststroke epilepsy. *JAMA Neurol*. 2022 Feb 1;79(2):169-175. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4584.
27. Chen W, Jin B, Aung T, He C, Chen C, Wang S, et al. Response to antiseizure medications in epileptic patients with malformation of cortical development. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Oct 12;14:17562864211050027. doi:10.1177/17562864211050027.
28. Newton HB, Wojkowski J. Antiepileptic strategies for patients with primary and metastatic brain tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2024 Mar;25(3):389-403. doi:10.1007/s11864-024-01182-8.

29. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020 Mar 1;77(3):300-308. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4113.
30. Gjerulfsen CE, Nikanorova M, Olofsson K, Johannessen Landmark C, Rubboli G, Møller RS. Fenfluramine treatment in pediatric patients with Dravet syndrome reduces seizure burden and overall healthcare costs: a retrospective and observational real-world study. *Epilepsia Open.* 2024 Oct;9(5):1891-1900. doi:10.1002/epi4.13029.
31. Cho MJ, Kwon SS, Ko A, Lee ST, Lee YM, Kim HD, et al. Efficacy of stiripentol in Dravet syndrome with or without SCN1A mutations. *J Clin Neurol.* 2018 Jan;14(1):22-28. doi:10.3988/jcn.2018.14.1.22.
32. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618.
33. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2153-2163. doi:10.1016/S0140-6736(16)31419-2.
34. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: a systematic review. *Seizure.* 2018 Jul;59:72-76. doi:10.1016/j.seizure.2018.05.004.
35. Serrano-Castro PJ, Rodríguez-Uranga JJ, Cabezudo-García P, García-Martín G, Romero-Godoy J, Estivill-Torrús G, et al. Cenobamate and clobazam combination as personalized medicine in autoimmune-associated epilepsy with anti-GAD65 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 Aug 22;10(6):e200151. doi:10.1212/NXI.0000000000200151.
36. Toledano R, Gil-Nagel A. Tratamiento de la epilepsia con perampanel: desde la terapia añadida a la conversión a monoterapia. *Rev Neurol.* 2021 Dec 24;73(S03):S01-S07. doi:10.33588/rn.73s03.2021450.
37. Arzimanoglou A, D'Cruz O, Nordli D, Shinnar S, Holmes GL, et al; Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation (PEACE). A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation. *Paediatr Drugs.* 2018 Jun;20(3):249-264. doi:10.1007/s40272-018-0286-0.
38. Brigo F, et al. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. *Seizure.* 2016 Oct;42:29-37. doi:10.1016/j.seizure.2016.08.001.
39. Lattanzi S, Chiesa V, Di Gennaro G, et al. Brivaracetam use in clinical practice: a Delphi consensus on its role as first add-on therapy in focal epilepsy and beyond. *Neurol Sci.* 2024 Sep;45(9):4519-4527. doi:10.1007/s10072-024-07485-w.
40. Bourikas D, Koch J, et al. Long-term efficacy and tolerability of brivaracetam in pediatric patients with focal-onset seizures and cognitive or learning comorbidities: post hoc analysis of an open-label trial. *Epilepsy Res.* 2025 Jan;209:107482. doi:10.1016/j.eplepsyres.2024.107482.
41. Gimigliano F. Is clobazam monotherapy effective and safe in people with focal or generalized seizures? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Jun;62(6):670-672. doi:10.1111/dmcn.14539.

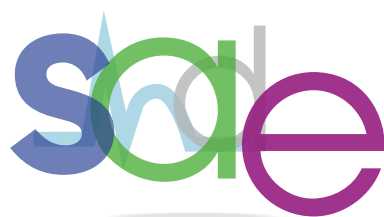
42. Farkas V, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*. 2019;93:e1212-e1226. doi:10.1212/WNL.00000000000008126.
43. Yang L, Liu Y, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive lacosamide therapy for focal seizures in young children aged ≥ 1 month to ≤ 4 years: a real-world study. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Aug;30(8):e14917. doi:10.1111/cns.14917.
44. Makedonska I, Ng YT, Beller C, Bozorg A, Csikós J, McClung C, et al; SP0967 Study Group. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in patients aged < 4 years with focal seizures. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Mar;11(3):768-779. doi:10.1002/acn3.52004.
45. Pressler RM, Abend NS, Auvin S. Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations—Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2023 Oct;64(10):2550-2570. doi:10.1111/epi.17745.
46. Johnson ME, McClung C, Bozorg AM. Analyses of seizure responses supportive of a novel trial design to assess efficacy of antiepileptic drugs in infants and young children with epilepsy: post hoc analyses of pediatric levetiracetam and lacosamide trials. *Epilepsia Open*. 2021 May 3;6(2):359-368. doi:10.1002/epi4.12482.
47. Verwoerd C, Limjoco J, Rajamanickam V, Knox A. Efficacy of levetiracetam and phenobarbital as first-line treatment for neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2022 Apr;37(5):401-409. doi:10.1177/08830738221086107.
48. Panebianco M, Bresnahan R, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 29;3(3):CD005612. doi:10.1002/14651858.CD005612.pub5.
49. Villanueva V, et al. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1957-1977. doi:10.1007/s00415-021-10751-y.
50. Punia V, Klein P, Mihaylova T, et al. Perampanel as monotherapy or first adjunctive therapy in pediatric and adult patients with epilepsy: the first United States-based phase IV open-label ELEVATE study. *J Neurol*. 2024 Jul;271(7):4587-4598. doi:10.1007/s00415-024-12399-w.
51. Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, et al. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: the open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*. 2020 Jun 7;5(2):274-284. doi:10.1002/epi4.12398.
52. Fong Y-O, Huang P, et al. Effects of perampanel on seizure control, cognition, behavior, and psychological status in patients with epilepsy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2022 Nov;18(6):653-662. doi:10.3988/jcn.2022.18.6.653.
53. Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 8;11(11):CD011772. doi:10.1002/14651858.CD011772.pub3.
54. Previtali R, Prontera G, Alfei E, et al. Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: effectiveness of everolimus. *Pharmacol Res*. 2023 Sep;195:106884. doi:10.1016/j.phrs.2023.106884.
55. Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023 Nov;47:25-34. doi:10.1016/j.ejpn.2023.08.005.
56. Tong J, Ji T, Liu T, Liu J, Chen Y, Li Z, Lu N, Li Q. Efficacy and safety of six new antiseizure medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2024 Mar;152:109653. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109653.

57. Mulheron S, Leahy TP, McStravick M, Doran R, Delanty N. A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: a systematic review and network meta-analysis. *Seizure*. 2024 May;118:80-90. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.004.
58. The cenobamate KORK study—A prospective monocenter observational study investigating cenobamate as an adjunctive therapy in refractory epilepsy, with comparisons to historical cohorts treated with add-on lacosamide, perampanel, and brivaracetam. *Epilepsia Open*. 2024 Aug;9(4):1502-1514. doi:10.1002/epi4.12992.
59. Novitskaya Y, Schütz E, Metternich B, Schulze-Bonhage A, Hirsch M. Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2024 Mar;65(3):630-640. doi:10.1111/epi.17874.
60. Carreño M, Gil-Nagel A, Serratos JM, Toledo M, Rodríguez-Uranga JJ, Villanueva V. Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures. *Epilepsia Open*. 2024 Jun;9(3):1051-1058. doi:10.1002/epi4.12936.
61. Knupp KG, Scheffer IE, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022 Jun 1;79(6):554-564. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0829.
62. Lagae L, et al; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254. doi:10.1016/S0140-6736(19)32500-0.
63. Wechsler RT, Burdette DE, Gidal BE, Hyslop A, McGoldrick PE, Thiele EA, Valeriano J. Consensus panel recommendations for the optimization of EPIDIOLEX® treatment for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Epilepsia Open*. 2024 Oct;9(5):1632-1642. doi:10.1002/epi4.12956.
64. Patel AD, Mazurkiewicz-Będzzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Sep;62(9):2228-2239. doi:10.1111/epi.17000.
65. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2505-2517. doi:10.1111/epi.17036.
66. Arenas-Cabrera C, Cabezudo-García P, Calvo-Medina R, Galeano-Bilbao B, Martínez-Agredano P, Ruiz-Giménez J, et al. Avances y orientaciones en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente: revisión de los nuevos fármacos cenobamato, fenfluramina y cannabidiol por la Sociedad Andaluza de Epilepsia. *Rev Neurol*. 2024 Sep 16;79(6):161-173. doi:10.33588/rn.7906.2024086.
67. Chen Y, Li W, Lu C, et al. Efficacy, tolerability and safety of add-on third-generation antiseizure medications in treating focal seizures worldwide: a network meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2024 Feb 28;70:102513. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102513.
68. Grinalds MS, Yoder C, Krauss Z, Chen AM, Rhoney DH. Scoping review of rational polytherapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Pharmacotherapy*. 2023 Jan;43(1):53-84. doi:10.1002/phar.2748.
69. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Russo E, Del Giovane C, Silvestrini M, Brigo F. Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*. 2022 Feb;82(2):199-218. doi:10.1007/s40265-021-01661-4.

70. Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):475-479. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01866.x.
71. Yan R, Zhang H, He J, Liu W, Hao N, Zhang E, Chen Y, Ou Z, Wu X, Zhou D. A comparative study on the efficacy of different combinational anti-seizure medication therapies following valproate monotherapy failure. *Acta Epileptol*. 2025 Oct 14;7(1):48. doi:10.1186/s42494-025-00233-3.
72. Machado IS, Montalvo Valdivieso A, Amela Peris R, Chamorro Muñoz MI, Sanchez Alvarez JC. Tratamiento combinado con FAE. En: Sánchez Álvarez JC, editor. *Guía Andaluza de Epilepsia 2020: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos* [Internet]. Sociedad Andaluza de Epilepsia; 2020. p.303-315 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://sade.org.es/docs/guia2020.pdf>.
73. Hakami T. Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Sep 26;14:17562864211037430. doi:10.1177/17562864211037430.







SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

22

Tratamiento farmacológico de las epilepsias generalizadas.

AUTORES:

- José Miguel Ramos-Fernández
- Montserrat Fuentes Guerrero

REVISORES:

- Iratxe Maestro Saiz
- Pablo Quiroga Subirana

Pregunta 22.1.- ¿Cuáles son los tratamientos con medicamentos anticrisis eficaces en epilepsia generalizada?

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) introdujo el término «epilepsias generalizadas genéticas (EGG)» en 2017 para englobar todos los tipos de epilepsias generalizadas que se cree tienen un origen genético. Recomienda reservar el término «epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs)» para síndromes específicos como la epilepsia de ausencia infantil (EAI), la epilepsia de ausencia juvenil (EAJ), la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y epilepsias con sólo crisis tónico-clónicas generalizadas (ECTCs) (1).

La epilepsia generalizada incluye un grupo de síndromes epilépticos caracterizados por descargas epileptiformes generalizadas en el electroencefalograma (EEG) y crisis que afectan a ambos hemisferios cerebrales desde el inicio. Los tratamientos farmacológicos varían según el tipo específico de epilepsia generalizada y el tipo de crisis predominante.

Las opciones de tratamiento se individualizan en función del tipo de crisis, las características del paciente, los posibles efectos secundarios y los subgrupos específicos dentro del espectro EEG- EGI (2)

Los medicamentos anticrisis (MAC) de primera línea en epilepsia generalizada

Los siguientes medicamentos tienen eficacia comprobada como visión general en el tratamiento de epilepsias generalizadas idiopáticas y sintomáticas:

Ácido Valproico (VPA): Indicación: Epilepsia generalizada idiopática, crisis tónico-clónicas, crisis de ausencia y crisis mioclónicas (3). El Ácido Valproico (VPA) es un tratamiento eficaz de primera línea para las crisis tónico-clónicas generalizadas (asociadas o no a otro tipo de crisis generalizadas). Sin embargo, el uso del Ácido Valproico está limitado por las serias preocupaciones sobre su potencial teratogénico que aumenta a mayor dosis (4), así como mayor riesgo de deterioro del cociente intelectual (CI), retraso del desarrollo cognitivo, mayor incidencia de trastorno del espectro autista, TDAH y trastornos adaptativos en comparación con los niños expuestos prenatalmente a otros MAC como lamotrigina o carbamazepina (5). Precauciones: Hepatotoxicidad, pancreatitis aguda, trombocitopenia, irregularidades menstruales o amenorrea, alopecia, síndrome de ovario poliquístico, teratogenicidad en mujeres en edad fértil.

Levetiracetam (LEV): Indicación: Crisis tónico-clónicas generalizadas, mioclonías. De elección en niños y mujeres en edad fértil (6). Ventajas: Buena tolerancia, pocos efectos adversos e interacciones. Precauciones: Puede causar irritabilidad o cambios de ánimo.

Lamotrigina (LTG): Indicación: Crisis tónico-clónicas y de ausencia. Ventajas: Buena opción en mujeres en edad fértil. La terapia de adición de lamotrigina es más eficaz y tiene una menor incidencia de reacciones adversas que la terapia de reemplazo de lamotrigina para tratar la epilepsia después del fracaso del tratamiento con Ácido Valproico según un metaanálisis reciente (7). Precauciones: Reacciones cutáneas graves (especialmente si se usa con Ácido Valproico).

Etosuximida (ESM): Es considerada una opción óptima para el tratamiento inicial de la epilepsia de ausencia infantil, mostrando eficacia comparable a la del ácido valproico y superior a la de la lamotrigina en estudios clínicos(8)(9).

Indicación: crisis de ausencia infantil. Ventajas: La etosuximida presenta menos efectos adversos relacionados en comparación con el ácido valproico, lo que la hace más tolerable para los pacientes pediátricos. Precauciones No es eficaz en la CGTC.

Topiramato (TPM): Eficaz en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas y refractarias; Sin embargo, puede tener un inconveniente en que hasta el 56% de los pacientes abandonan la terapia debido a su mala tolerabilidad (10). Ventajas: También útil en epilepsias con comorbilidad migrañosa. Precauciones: Puede causar sedación, pérdida de peso, alteraciones cognitivas, cálculos renales y disminución del apetito.

Zonisamida (ZNS): Indicación: Crisis tónico-clónicas y crisis mioclónicas. Ventajas: Larga vida media, permite administración en una sola dosis. Precauciones: Puede causar cálculos renales y disminución del apetito.

Perampanel (PER): Indicado como terapia adyuvante en la CGTC. El estudio post-hoc demostró que la PER fue efectivo y generalmente bien tolerado cuando se inició como tratamiento complementario temprano o tardío, pero fue significativamente más efectivo y mejor tolerado cuando se inició pronto en convulsiones focales y generalizadas (15). Además ha demostrado eficacia como monoterapia inicial según resultados obtenidos en el meta-análisis PERMIT del mundo real con hasta un 80 % libres de crisis en epilepsias generalizadas (16).

Fenitoína (PHT): Aunque la fenitoína sigue siendo una opción efectiva, su uso como tratamiento de primera línea para las crisis epilépticas generalizadas es limitado debido a sus efectos adversos y la existencia de alternativas más seguras y efectivas. Se recomienda considerar otros medicamentos como el Ácido Valproico o el levetiracetam, especialmente en casos donde la seguridad y la facilidad de administración son prioritarias (17) (18).

Rufinamida (RFM): Es un tratamiento adyuvante eficaz y generalmente bien tolerado para las crisis epilépticas generalizadas, especialmente en el contexto del síndrome de Lennox-Gastaut y SCN8A. Su uso también se extiende a otros tipos de epilepsia genética DEPDC5, KCNQ2, SPATA5, aunque su eficacia puede variar en estudios observacionales (19), (20). Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia, vómitos y fatiga, pero generalmente son leves y autolimitados. La tasa de eventos adversos graves es baja, y es bien tolerada en la mayoría de los pacientes.

Principios comunes en el tratamiento:

Selección eficaz de fármaco: La mayoría de los pacientes experimentan múltiples tipos de crisis, lo que requiere la elección de un medicamento anticrisis (MAC) de amplio espectro que pueda tratar todos los tipos de crisis de forma eficaz (21).

En mujeres en edad fértil, lamotrigina o levetiracetam son preferibles debido a los riesgos del Ácido Valproico (23),(24). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) publicó directrices tras las advertencias de la FDA y la EMA sobre el tratamiento con *Ácido Valproico*, insistiendo en su cuidadosa consideración y uso limitado. En general, se aconseja evitar el uso de *Ácido Valproico* en mujeres en edad fértil debido a su alto riesgo teratogénico y a sus efectos adversos en el neurodesarrollo de los niños expuestos (25).

La evidencia clínica que apoya la politerapia racional para el tratamiento de las epilepsias generalizadas es escasa. La combinación con mayor evidencia de eficacia sinérgica es el ácido valproico y la lamotrigina; Los pacientes que no han respondido a una dosis máxima tolerada de lamotrigina o ácido valproico pueden lograr el control de las convulsiones con una combinación de los dos (26).

En epilepsias refractarias, puede considerarse la combinación de fármacos o terapias adicionales como la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago.

Aunque las EGG, particularmente las EGI suelen tener un pronóstico más favorable en comparación con otras epilepsias, no son afecciones benignas, aunque pueden remitir, al menos parcialmente, con la edad (27).

Tabla 22.1.- Fármacos específicos según el tipo de crisis.

Tipo de crisis	Fármacos de primera línea	Alternativas
Tónico-clónicas generalizadas	Ácido Valproico, Levetiracetam, Lamotrigina	Topiramato, Zonisamida, Perampanel
Crisis de ausencia	Etosuximida, Ácido Valproico	Lamotrigina
Crisis mioclónicas	Ácido Valproico, Levetiracetam	Clonazepam, Zonisamida
Crisis atónicas	Ácido Valproico	Rufinamida, Clobazam

Evidencias	Nivel
En epilepsias generalizadas, el <i>Ácido Valproico</i> es uno de los fármacos con mayor eficacia global para el control de crisis	I
Levetiracetam y lamotrigina son alternativas en monoterapia en epilepsias generalizadas genéticas, con eficacia variable según el tipo de crisis y el síndrome	I
VPA debe evitarse en mujeres en edad fértil por teratogenicidad y otros efectos adversos	III

Subapartado 22.1.a.- Eficacia comparativa de otros MAC frente a *Ácido Valproico* (VPA) en EG. Eficacia Comparativa de Otros MAC vs. *Ácido Valproico* (VPA) en Epilepsia Generalizada.

El **ácido valproico (VPA)** es considerado el MAC en epilepsias generalizadas idiopáticas y algunas no idiopáticas debido a su eficacia superior en el control de crisis tónico-clónicas, mioclónicas y de ausencia. Sin embargo, su perfil de efectos adversos, especialmente en mujeres en edad fértil, ha llevado a considerar alternativas.

En el estudio SANAD (3), controlado, aleatorizado sin enmascaramiento se determinó que el *Ácido Valproico* era más eficaz que la lamotrigina y el topiramato en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, según la evaluación del tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento.

El estudio SANAD-II comparó el *Ácido Valproico* (VPA) con el levetiracetam en 520 pacientes con epilepsia generalizada e inclasificable y se determinó que el levetiracetam no era clínicamente más eficaz ni coste-efectivo (4).

Comparación de Eficacia con Otros MAC Antiepilépticos:

Conclusiones: VPA sigue siendo el tratamiento más eficaz para la mayoría de las epilepsias generalizadas.

Levetiracetam es la mejor alternativa en pacientes que no pueden tomar VPA, aunque su eficacia en crisis de ausencia es limitada.

Lamotrigina es útil en mujeres en edad fértil, pero menos efectiva en crisis mioclónicas.

Topiramato y zonisamida son opciones adicionales en epilepsias refractarias.

Etosuximida solo es efectiva en crisis de ausencia, por lo que no es útil en otros tipos de crisis.

Tabla de evidencia: eficacia comparativa de otros MAC frente a VPA .

Evidencias	Nivel
En el ensayo SANAD (aleatorizado, pragmático), el <i>Ácido Valproico</i> mostró mayor efectividad global que lamotrigina y topiramato en epilepsias generalizada	I
En SANAD-II, el levetiracetam no fue clínicamente más eficaz que el <i>Ácido Valproico</i> en epilepsias generalizadas genéticas	I

Pregunta 22.2.- ¿Qué medicación anticrisis está indicada en las epilepsias de ausencia (infantil y juvenil)?

La **epilepsia de ausencia infantil (EAI)** es un síndrome epiléptico generalizado caracterizado por múltiples crisis de ausencia típicas diarias en niños entre 4 y 10 años. Los fármacos de primera línea recomendados para el tratamiento son:

Fármacos de primera línea:

Etosuximida: Considerado el tratamiento de elección por su alta eficacia y mejor perfil de efectos adversos en comparación con otros fármacos (8).

Ácido valproico: Alternativa igualmente eficaz, pero con más efectos adversos (particularmente en niñas debido al riesgo de teratogenicidad y síndrome de ovario poliquístico en el futuro).

Lamotrigina: Puede ser una opción en casos donde los otros fármacos no sean bien tolerados, aunque su eficacia es menor que la de la etosuximida y el ácido valproico.

Otros fármacos: Otras opciones **clobazam (CLB)**, **topiramato (TPM)**, **zonisamida (ZNS)**, **sultiamo (SLT)** (28)

Perampanel: Estudios recientes sugieren que debe ser considerado en casos de CAE farmacorresistente (29).

Fármacos NO recomendados: **Carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **fenitoína**, **vigabatrina**, **gabapentina** y **tiagabina**: pueden agravar las crisis de ausencia.

Benzodiacepinas (como clonazepam): solo se consideran en casos refractarios o en situaciones agudas debido al riesgo de sedación y tolerancia.

En caso de fracaso del tratamiento de primera línea, tras haber reconsiderado y confirmado la sospecha diagnóstica inicial, después de dos monoterapias es habitual iniciar una biterapia (VPA + LTG o VPA + ETX, si LTG fue ineficaz o no se tolera bien) vigilando cuidadosamente los efectos adversos. Los casos refractarios pueden necesitar medicamentos alternativos como LEV, TPM, ZNS (30).

La epilepsia de ausencia infantil no debe subestimarse como «benigna», subrayando la necesidad de más estudios para abordar y prevenir las comorbilidades psicosociales posteriores asociadas a la afección, a los efectos secundarios cognitivos de los fármacos así como la no tan rara eventualidad de una posible resistencia a fármacos (31).

Tabla de evidencia: epilepsia de ausencia infantil.

Evidencias	Nivel
ESM es el fármaco de elección en epilepsias con crisis de ausencias exclusivas, por su alta eficacia y mejor perfil de efectos adversos	I
ESM y VPA presentan eficacia similar y superioridad respecto a LTG en crisis de ausencias	I
VPA es de elección en epilepsias que asocian crisis de ausencia y otros tipos de CE generalizadas. No se debe utilizar en mujeres en edad fértil	I
LTG es de elección en mujeres en edad fértil debido a su mejor perfil de seguridad	III
CLB, CNZ, TPM, ZNS, PER pueden tener eficacia en crisis de ausencia	IV
LEV tiene escasa eficacia en crisis de ausencia	IV
BRV puede tener eficacia en crisis de ausencia	II
CBZ, OXC, ESL, GBP, LCM, PHT pueden agravar las crisis de ausencia	IV

Subapartado 22.2.a.- Epilepsia de ausencia juvenil (EAJ)

La epilepsia de ausencia juvenil (EAJ) es un síndrome epiléptico generalizado que suele manifestarse en la adolescencia, con crisis de ausencia que pueden estar acompañadas de crisis tónico-clónicas generalizadas. Su tratamiento es similar al de la epilepsia de ausencia infantil, pero con algunas diferencias en la elección del fármaco (9),(32).

Fármacos de primera línea:

Ácido valproico: Es el tratamiento más eficaz, especialmente en pacientes con crisis tónico-clónicas asociadas. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, como teratogenicidad y riesgo de síndrome de ovario poliquístico en mujeres, se recomienda evaluar alternativas en adolescentes y mujeres en edad fértil.

Lamotrigina: Primera elección en mujeres en edad fértil debido a su mejor perfil de seguridad avalado por un reciente estudio observacional (33). Su eficacia en el control de crisis de ausencia es algo menor que la del Ácido Valproico (32).

Brivaracetam: Ha mostrado eficacia en monoterapia en un estudio randomizado en curso (34), pero su uso en crisis de ausencia juveniles aún no está completamente estandarizado en las guías.

Fármacos NO recomendados:

Etosuximida: Aunque es la primera línea en epilepsia de ausencia infantil, NO es la mejor opción en epilepsia de ausencia juvenil, ya que no controla adecuadamente las crisis tónico-clónicas asociadas (9).

Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, vigabatrina, gabapentina y tiagabina -
Contraindicados, ya que pueden agravar las crisis de ausencia.

Dado que la EAJ tiende a ser crónica y persistir en la edad adulta, se recomienda seguimiento neurológico prolongado y ajuste del tratamiento según la evolución del paciente.

Tabla 22.5.- Evidencia: epilepsia de ausencia juvenil.

Evidencias	Nivel
En epilepsia de ausencia juvenil, el <i>Ácido Valproico</i> es eficaz para ausencias y crisis tónico-clónicas generalizadas, por lo que suele considerarse tratamiento de referencia cuando coexisten ambos tipos de crisis	IV
Lamotrigina puede ser alternativa en mujeres en edad fértil, con eficacia algo menor sobre ausencias y posible empeoramiento de mioclonías en algunos casos	IV
Etosuximida no controla adecuadamente las crisis tónico-clónicas asociadas, por lo que no debe emplearse en monoterapia si existen CGTC	IV

Pregunta 22.3.- ¿Qué medicación anticrisis está indicada en epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)?

La **epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)** es un síndrome epiléptico generalizado, el más común, que suele manifestarse entre los 12 y 18 años con mioclonías bilaterales, y en muchos casos también crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis de ausencia.

Aunque la buena respuesta a los MAC podría casi ser un criterio diagnóstico de la EMJ, la resistencia a MAC se observa en hasta un tercio de los pacientes. Es importante distinguirla de la pseudoresistencia, que a menudo está relacionada con problemas psicosociales o comorbilidades psiquiátricas (35).

Fármacos de primera línea:

Levetiracetam: Alternativa eficaz, especialmente en mujeres que desean evitar los efectos adversos del *Ácido Valproico* y en niños (36). Disminuye la respuesta fotoparoxística.

Menos efectos secundarios metabólicos, pero puede causar irritabilidad y cambios en el estado de ánimo.

Ácido valproico: Alta eficacia en el control de mioclonías, crisis tónico-clónicas y crisis de ausencia (37). Sin duda, el VPA se considera el fármaco de primera elección en los hombres con EMJ.

Desventajas: En mujeres en edad fértil, se debe evitar debido a su teratogenicidad (alto riesgo de malformaciones congénitas) y efectos adversos metabólicos (aumento de peso, síndrome de ovario poliquístico).

Puede causar efectos secundarios como temblor, alopecia y disfunción hepática en algunos pacientes.

Lamotrigina: Puede ser una opción en pacientes que no toleran el *Ácido Valproico* o Levetiracetam, aunque su eficacia es menor en el control de mioclonías y algunos casos puede agravarlas (38).

Requiere aumento gradual de dosis para evitar el riesgo de erupción cutánea grave (síndrome de Stevens-Johnson).

Otros fármacos como topiramato (TPM), la zonisamida (ZSM), el perampanel (PER) y el brivaracetam (BRV), demuestran su eficacia como adyuvante en la EMJ de difícil control (37).

Fármacos NO recomendados: Carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lacosamida, fenitoína, pregabalina, tiagabina y vigabatrina se desaconsejan debido a su potencial para empeorar las crisis y promover tipos específicos de crisis como el estado epiléptico mioclónico (37).

Consideraciones especiales:

Evitar la privación del sueño, ya que es un desencadenante frecuente de crisis.

Evitar el alcohol, ya que puede facilitar la aparición de crisis.

El tratamiento suele ser de por vida, ya que la EMJ tiene una alta tasa de recurrencia al suspender la medicación.

Los factores de riesgo de DR-EMJ que se han identificado son la presencia de crisis de ausencia, la edad temprana de inicio y las crisis catameniales. Por el contrario, la fotosensibilidad parece favorecer una buena respuesta al tratamiento, al menos en pacientes femeninas (35).

La elección del MAC adicional depende del tipo de convulsión predominante. En sujetos con convulsiones tónico-clónicas bilaterales persistentes, se debe considerar en primer lugar el LEV o la lamotrigina. En pacientes con convulsiones mioclónicas difíciles de tratar, se recomienda clonazepam o LEV. En caso de ausencias persistentes, se debe considerar la etosuximida. Con la selección y las precauciones adecuadas, el VPA puede seguir estando disponible como una opción en las mujeres en edad fértil cuyas convulsiones son resistentes a otros tratamientos (37). En los pacientes con convulsiones mioclónicas resistentes a los medicamentos, el CLN es la primera opción. Se recomienda ETS en presencia de ausencias persistentes. El LEV o el LTG deben considerarse en primer lugar en sujetos con CEGTC persistentes (37).

Tabla de evidencia: epilepsia mioclónica juvenil.

Evidencias	Nivel
VPA y LEV son efectivos para monoterapia en CE mioclónicas	III
CLB, CZP, LTG, TPM, y ZNS son efectivos en CE mioclónicas	IV
LTG puede agravar o desencadenar CE mioclónicas en algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil o síndrome de Dravet	IV
PB, CBZ, OXC, GBP, LCM, PHT, PGB, TGB y VGB pueden agravar o desencadenar CE mioclónicas	IV
BRV y PER pueden ser eficaces en CE mioclónicas	III-IV
TPM, ZSM, PER, BRV, PB, AZD y PRM, pueden tener eficacia como adyuvante en la EMJ de difícil control	IV

Pregunta 22.4.- ¿Qué medicación anticrisis está indicada en epilepsia mioclónica infantil?

La **epilepsia mioclónica del lactante (EML)** es un síndrome epiléptico que se presenta en lactantes con un desarrollo psicomotor normal antes de las crisis, típicamente entre los 6 meses y los 3 años de edad. Se caracteriza por mioclonías aisladas o en salvas, a menudo desencadenadas por estímulos, ruidos repentinos, el tacto o un reflejo de sobresalto con un pronóstico generalmente favorable.

Tratamiento farmacológico:

El tratamiento se basa en la utilización de MAC, con una buena respuesta en la mayoría de los casos. Las opciones más recomendadas incluyen:

Ácido Valproico (VPA): Es el fármaco de primera línea para la EML.

Levetiracetam (LEV): Alternativa al *Ácido Valproico (VPA)*, con menor riesgo de efectos adversos.

Clonazepam (CZP): Puede ser útil en casos refractarios o como terapia complementaria.

Otras consideraciones:

La mayoría de los casos remiten espontáneamente antes de los 2-3 años, por lo que el tratamiento puede ser transitorio.

Se debe descartar encefalopatías epilépticas más graves, como el síndrome de Dravet o el síndrome de West, que requieren enfoques terapéuticos diferentes.

Evitar fenobarbital y carbamazepina, ya que pueden exacerbar las crisis mioclónicas.

Si la respuesta al tratamiento es adecuada, se puede considerar una retirada progresiva del fármaco después de 1-2 años sin crisis.

Tabla de evidencia: epilepsia mioclónica infantil.

Evidencia	Nivel
En epilepsia mioclónica infantil, la evidencia es limitada y se basa principalmente en series de casos y experiencia clínica; <i>Ácido Valproico</i> y <i>levetiracetam</i> se emplean con frecuencia como opciones de primera línea	IV

Pregunta 22.5.- ¿Qué medicación anticrisis está indicada en epilepsia solo con crisis tónico-clónicas generalizadas?

La **epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas únicas (CTCG)** es un síndrome epiléptico idiopático generalizado en el que los pacientes presentan exclusivamente crisis tónico-clónicas generalizadas (convulsiones generalizadas) sin otros tipos de crisis.

Fármacos de primera línea:

Ácido valproico: Fármaco de elección por su alta eficacia en la supresión de crisis tónico-clónicas generalizadas (23).

Levetiracetam: Alternativa efectiva con menos efectos secundarios metabólicos.

Puede ser la primera opción en mujeres en edad fértil debido a su seguridad en el embarazo (23).

Posibles efectos adversos: cambios en el estado de ánimo, irritabilidad y depresión en algunos pacientes.

Lamotrigina: Alternativa en pacientes que no toleran el Ácido Valproico o levetiracetam (26). Menor eficacia en crisis tónico-clónicas en comparación con Ácido Valproico (7).

Requiere aumento progresivo de dosis para reducir el riesgo de reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson).

Topiramato: Puede ser útil en algunos casos, aunque su uso está limitado por efectos adversos como pérdida de peso, problemas de memoria y parestesias (10).

Perampanel: Aprobado para el tratamiento adyuvante de CGTC (15). El estudio PERMIT proporcionó evidencia de que PER es eficaz y generalmente bien tolerado cuando se utiliza como monoterapia para tratar la epilepsia generalizada en la práctica clínica, siendo su eficacia particularmente favorable en aquellos con convulsiones de inicio generalizado (16).

Fármacos NO recomendados:

Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, gabapentina, vigabatrina y tiagabina, están contraindicados, ya que pueden agravar las crisis generalizadas.

Tabla de evidencia: solo crisis tónico-clónicas generalizadas.

Evidencias	Nivel
LEV, LTG y VPA son eficaces para monoterapia de CGTC	III
VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM en EGI	III
LEV no es inferior a VPA en el tratamiento de las CGTC	III
PER es eficaz y efectivo en el tratamiento adyuvante precoz de CGTC	II
PER es eficaz en monoterapia en niños y adultos con EGI incluyendo CGTC	III
BRV, BZD, TPM y ZNS han mostrado eficacia como tratamiento adyuvante en las CEGTC	III

Pregunta 22.6.- ¿Qué medicación anticrisis está indicada en otras epilepsias generalizadas (incluye EMAt, EAM y EMM)?

En el grupo de otras epilepsias generalizadas (incluyendo encefalopatías del desarrollo y epilepsia con crisis generalizadas), la elección del medicamento anticrisis debe individualizarse según el síndrome y el tipo de crisis predominante, así como las comorbilidades.

Brivaracetam (BRV): Un trabajo de 2021 mostró beneficio en el 65,7% de los pacientes mayores de 16 años con epilepsia generalizada (11) (12). El tratamiento con BRV benefició a pacientes que habían experimentado fracaso terapéutico con el tratamiento con levetiracetam. También en monoterapia para epilepsias generalizadas genéticas, especialmente en casos refractarios ha mostrado una notable eficacia. (13). El efecto del BRV también se ha estudiado en las encefalopatías epilépticas, y se ha demostrado una respuesta positiva en pacientes pediátricos con Epilepsia con Mioclonías Palpebrales, Síndrome de Dravet y Lennox Gastaut y epilepsia mioclónica juvenil refractaria (14).

Rufinamida (RFM): Es un tratamiento adyuvante eficaz y generalmente bien tolerado para las crisis epilépticas generalizadas, especialmente en el contexto del síndrome de Lennox-Gastaut y SCN8A. Su uso también se extiende a otros tipos de epilepsia genética DEPDC5, KCNQ2, SPATA5, aunque su eficacia puede variar en estudios observacionales (19), (20). Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia, vómitos y fatiga, pero generalmente son leves y autolimitados. La tasa de eventos adversos graves es baja, y es bien tolerada en la mayoría de los pacientes.

En la actualidad el uso de fármacos como Cannabidiol (CBD) o Fenfluramina (FFA) con eficacia demostrada en crisis generalizadas se limita a poblaciones seleccionadas en el contexto de síndrome de Lennox y síndrome de Dravet. Se tratan en otros capítulos de la guía.

Tabla de evidencia: otras epilepsias generalizadas.

Evidencias	Nivel
Rufinamida es eficaz como tratamiento adyuvante y generalmente bien tolerado en síndromes como Lennox-Gastaut; su uso puede extenderse a otras epilepsias relacionadas con etiología genética con evidencia limitada	III
Cannabidiol y fenfluramina han demostrado eficacia como terapias adyuvantes en síndromes específicos (p. ej., Lennox-Gastaut y Dravet), y su indicación debe seguir recomendaciones por síndrome (se tratan en capítulos específicos).	I

Subapartado 22.6.a.- Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas (EMAt)

La epilepsia mioclónico-atónica (EMA) es una epilepsia generalizada infantil caracterizada por mioclonías seguidas de atonía (pérdida súbita del tono muscular), con posible progresión a crisis tónico-clónicas generalizadas. Se presenta típicamente entre los 6 meses y 6 años y puede ser resistente al tratamiento.

MAC de Primera Línea:

Ácido Valproico (VPA): Fármaco de elección por su eficacia en crisis mioclónicas, atónicas y tónico-clónicas.

Puede combinarse con otros fármacos en casos refractarios.

Levetiracetam (LEV): Alternativa con menos efectos adversos metabólicos que el VPA.

Puede ser útil en monoterapia o combinado con VPA.

Clobazam o Clonazepam: Benzodiacepinas utilizadas como tratamiento adyuvante en crisis atónicas y mioclónicas severas.

Topiramato: Puede ser efectivo en combinación con otros fármacos.

Se debe vigilar la aparición de efectos adversos como problemas cognitivos y pérdida de peso.

Fármacos de Segunda Línea o en Casos Refractarios:

Zonisamida: Alternativa cuando VPA no es eficaz o no se tolera.

Rufinamida: Puede ser útil en casos refractarios, especialmente en crisis atónicas.

Estiripentol: Opción en pacientes con crisis severas y refractarias.

Cannabidiol (CBD): En algunos estudios ha mostrado eficacia como terapia adyuvante.

MAC NO recomendados (pueden agravar las crisis mioclónicas y atónicas):

Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, vigabatrina, gabapentina y tiagabina.

Tabla de evidencia: crisis mioclónico-atónicas (EMAt).

Evidencias	Nivel
En epilepsia mioclónico-atónica, el Ácido Valproico se considera tratamiento de elección; la evidencia proviene sobre todo de series de casos y consenso experto	IV
Benzodiacepinas, topiramato, zonisamida y rufinamida pueden emplearse como adyuvantes en casos refractarios, con evidencia limitada	IV

Subapartado 22.6.b.- Epilepsia con ausencias mioclónicas (EAM)

La **epilepsia con ausencias mioclónicas (EAM)** es un síndrome epiléptico generalizado raro, caracterizado por crisis de ausencia acompañadas de mioclonías rítmicas que suelen afectar la cabeza, los brazos y, en algunos casos, el tronco. Suele iniciarse en la infancia o adolescencia y es una epilepsia generalmente resistente al tratamiento (39) y existe muy poca evidencia para su tratamiento y solo basada en estudios observacionales abiertos.

MAC de Primera Línea:

Ácido Valproico: Es considerado el tratamiento de primera elección para la epilepsia con ausencias mioclónicas. Su eficacia está bien documentada en varios tipos de epilepsias mioclónicas, incluyendo la EAM (40).

Etosuximida: Puede ser un complemento útil al Ácido Valproico, especialmente en casos de ausencias mioclónicas, donde esta combinación parece ser más beneficiosa que cualquiera de los dos medicamentos por separado (40).

Lamotrigina: un estudio de casos observacional ha demostrado que es efectiva en el tratamiento de la epilepsia con ausencias mioclónicas, especialmente cuando se utiliza en combinación con otros medicamentos anticrisis, como el Ácido Valproico (41).

Clonazepam o Clobazam: Benzodiacepinas que pueden ayudar a mejorar el control de mioclonías. Se usan generalmente como tratamiento adyuvante.

MAC de Segunda Línea o en Casos Refractarios:

Perampanel: Puede ser una opción en epilepsias de ausencias refractarias (28).

Zonisamida: Alternativa en casos resistentes, aunque con menos evidencia en EAM.

MAC NO recomendados (pueden agravar las crisis de ausencias y las mioclonías):

Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, vigabatrina, gabapentina y tiagabina.

Tabla de evidencia: ausencias mioclónicas (EAM).

Evidencias	Nivel
En epilepsia con ausencias mioclónicas, el Ácido Valproico es tratamiento de primera elección; etosuximida y benzodiazepinas pueden añadirse como adyuvantes	IV
Carbamazepina/oxcarbazepina/fenitoína/vigabatrina/gabapentina/tiagabina pueden empeorar o agravar las ausencias y deben evitarse	IV

Subapartado 22.6.c.- Epilepsia con mioclonías palpebrales (EMM)

La epilepsia con mioclonías palpebrales (EMM), anteriormente conocida como Síndrome de Jeavons, es un síndrome epiléptico generalizado caracterizado por mioclonías palpebrales (parpadeo repetitivo y rítmico), en algunos casos, crisis de ausencia, paroxismos EEG inducidos por cierre ocular y fotosensibilidad (42) Se considera una epilepsia generalizada genética y suele iniciarse en la infancia o adolescencia.

Es esencial distinguir EMM de EAI o EMJ debido a las diferencias de tratamiento y pronóstico (42).

MAC de Primera Línea:

Ácido Valproico: Fármaco de elección por su alta eficacia en crisis mioclónicas y de ausencia.

Puede ser combinado con otros fármacos en casos refractarios.

Consideraciones: En mujeres en edad fértil, se recomienda evitar por su teratogenicidad.

Etosuximida: Eficaz en crisis de ausencia asociadas a EMM.

Menos efectiva para las mioclonías palpebrales en comparación con VPA.

Lamotrigina: Alternativa en pacientes que no pueden tomar VPA.

Puede no ser tan efectiva en mioclonías, pero es útil en crisis de ausencia.

Debe iniciarse con titulación lenta debido al riesgo de erupción cutánea grave.

MAC de Segunda Línea o Adyuvantes:

Levetiracetam: Ha mostrado resultados prometedores en ensayos abiertos, con una tasa de respuesta del 80% y una tolerabilidad aceptable por sus propiedades antimioclónicas y datos que sugieren puede reducir la respuesta del EEG a estimulación fótica en las epilepsias fotosensibles (43).

Clonazepam, Clobazam, Zonisamida o Lacosamida: Estudios retrospectivos e informes de casos respaldan su uso en casos refractarios para mejorar el control de mioclonías palpebrales (44).

MAC NO recomendados (pueden agravar las crisis de ausencias y las mioclonías):

Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, vigabatrina, gabapentina y tiagabina

La fotosensibilidad es una característica diagnóstica clave en el EEM, lo que subraya la importancia de utilizar lentes azules junto con el tratamiento con FAE (28).

Tabla de evidencia: mioclonías palpebrales (EMM).

Evidencias	Nivel
En epilepsia con mioclonías palpebrales (síndrome de Jeavons), el <i>Ácido Valproico</i> es fármaco de referencia; la evidencia es principalmente observacional y de series de casos	IV
Levetiracetam ha mostrado resultados prometedores en epilepsias fotosensibles y puede reducir la respuesta fotoparoxística en el EEG, la evidencia es limitada	III

Pregunta 22.7.- ¿Puede algún medicamento anticrisis empeorar la epilepsia generalizada?

Sí. Determinados fármacos empleados habitualmente en epilepsias focales pueden empeorar las crisis generalizadas (ausencias y mioclonías) o favorecer fenómenos como el estado epiléptico mioclónico, por lo que deben evitarse en epilepsias generalizadas, salvo indicación muy justificada.

El uso de carbamazepina, oxcarbazepina, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina, vigabatrina, fenitoína, y fenobarbital pueden exacerbar algunas crisis en epilepsia generalizada (22).

En general, deben evitarse en epilepsias generalizadas los fármacos con potencial de agravar ausencias/mioclonías, en especial carbamazepina, oxcarbazepina y otros bloqueadores de canales de sodio (p. ej., acetato de eslicarbazepina), así como gabapentina/pregabalina, tiagabina, vigabatrina, fenitoína y fenobarbital (22).

Tabla de evidencia: fármacos que pueden empeorar la EG.

Evidencias	Nivel
Carbamazepina, oxcarbazepina, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina, vigabatrina, fenitoína y fenobarbital pueden exacerbar crisis de ausencia y mioclonías en epilepsias generalizadas	IV
Determinados fármacos pueden favorecer fenómenos como el estado epiléptico mioclónico en epilepsias generalizadas, por lo que se desaconsejan salvo indicación muy justificada	IV

Pregunta 22.8.- ¿Qué medicación anticrisis es recomendable en las epilepsias mioclónicas progresivas?

Las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) son un grupo heterogéneo de síndromes epilépticos raros caracterizados por mioclonías, crisis epilépticas generalizadas y deterioro neurológico progresivo con afectación cerebelosa y demencia. El tratamiento suele ser complejo debido a su naturaleza resistente a fármacos (45).

Habitualmente utilizados:

Ácido Valproico: Es generalmente considerado el fármaco de primera línea debido a su eficacia en controlar las mioclonías y las crisis generalizadas.

Clonazepam: Eficaz para las mioclonías, a menudo en combinación con Ácido Valproico.

Levetiracetam: Cada vez más utilizado debido a su perfil de efectos secundarios favorable y eficacia en mioclonías.

Piracetam: Puede ser útil como tratamiento adyuvante para las mioclonías.

Lamotrigina: A veces usada, aunque su efecto sobre las mioclonías puede ser limitado o incluso agravar los síntomas en algunos casos.

Perampanel: Una serie de casos con revisión sistemática de la literatura sobre los efectos de PER en las PME. Entre las 104 casos recogidos por la revisión sistemática, más de la mitad de los pacientes que recibieron PER mostraron una mejoría de las mioclonías de acción para las actividades de la vida diaria (46).

Otras modalidades de tratamiento: Se han explorado varios enfoques para la EMP, como modificaciones dietéticas (dieta cetogénica), neuromodulación (ECP, estimulación del nervio vago), terapias génicas y terapias de sustitución enzimática y (47).

El Ácido Valproico (VPA) suele ser la primera opción para tratar las convulsiones mioclónicas debido a su amplio espectro de acción antiepiléptica y su eficacia en el tratamiento de las mioclonías en una variedad de síndromes epilépticos (47). El clonazepam es el único fármaco aprobado por la FDA de EE.UU. como monoterapia para el tratamiento de las convulsiones mioclónicas. Los MAC más nuevos que han demostrado ser eficaces en algunos estudios incluyen piracetam, levetiracetam, topiramato, zonisamida, clobazam, estiripentol y perampanel (45).

Fármacos a evitar: Carbamazepina y fenitoína: Pueden empeorar las mioclonías.

Gabapentina y pregabalina: Generalmente no son recomendadas para las EMP.

La elección del tratamiento depende del subtipo de EMP, ya que algunos como la Enfermedad de Lafora o la Lipofuscinosis Neuronal Ceroide pueden responder de manera diferente a los fármacos anticrisis.

Los avances en los biomarcadores electrofisiológicos, los tratamientos dirigidos a vías neuroinflamatorias compartidas en las EMP, la terapia génica, la terapia de sustitución enzimática y las terapias epitranscriptómicas ofrecen esperanzas para mejorar los resultados en estas enfermedades tan complejas (48).

Tabla de evidencia: epilepsias mioclónicas progresivas.

Evidencias	Nivel
En epilepsias mioclónicas progresivas, <i>Ácido Valproico</i> y clonazepam son tratamientos habituales para mioclonías y crisis generalizadas, con evidencia mayoritariamente basada en series de casos y experiencia clínica	IV
Perampanel ha mostrado beneficio en series de casos y revisiones sistemáticas en EMP (p. ej., reducción de mioclonías y crisis en parte de pacientes)	III

Recomendación	Grado
VPA, LTG y LEV son las opciones para la monoterapia inicial en pacientes con EGG	A
ESM es el tratamiento de elección en las epilepsias generalizadas que presentan crisis de ausencia exclusivamente	A
VPA es el fármaco de elección en epilepsias generalizadas que presentan varios tipos de crisis salvo en mujeres en edad fértil	A
LTG puede ser la alternativa en casos de mujeres en edad fértil que presentan varios tipos de crisis en contexto de una epilepsia generalizada	R-SAdE
Sólo en casos de síndromes autolimitados, candidatas a cirugía curativa de la Epilepsia, situaciones terminales o paliativas se considera el uso de <i>Ácido Valproico</i> de forma transitoria en mujeres en edad fértil y, siempre que se cumplan los planes de prevención del embarazo	R-SAdE
Perampanel se perfila como un fármaco anticrisis de amplio espectro que merece ser probado como monoterapia en pacientes con EGG	R-SAdE
Las recomendaciones de tratamiento en caso de epilepsias con ausencias mioclónicas son similares a las propias de la Epilepsia tipo Ausencia Infantil	R-SAdE
VPA, LTG, ESM, ZNS, LCM Y BZD pueden ser eficaces en el tratamiento de la epilepsia con Mioclonías Palpebrales	R-SAdE
Levetiracetam ha mostrado resultados prometedores con una tasa de respuesta del 80% y una tolerabilidad aceptable por sus propiedades antimioclonicas y datos que sugieren puede reducir la respuesta del EEG a estimulación fótica en las epilepsias fotosensibles	B
LEV y VPA son los fármacos de elección en monoterapia en epilepsia mioclónica juvenil. Si se usara en casos seleccionados VPA en mujeres en edad fértil, éstas deben ser informadas sobre sus riesgos y deben cumplirse los planes de prevención del embarazo	R-SAdE

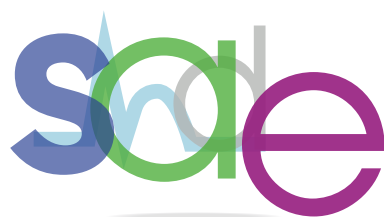
BIBLIOGRAFÍA

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. abril de 2017;58(4):512-21.
2. Gauer L, Baer S, Valenti-Hirsch MP, De Saint-Martin A, Hirsch E. Drug-resistant generalized epilepsies: Revisiting the frontiers of idiopathic generalized epilepsies. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(4):290-7.
3. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 24 de marzo de 2007;369(9566):1016-26.
4. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 10 de abril de 2021;397(10282):1375-86.
5. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejak J, Thomas RH, Salas-Puig J, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience-a European perspective. *J Neurol*. 2021;268(8):2735-48.
6. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy | *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. [citado 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/84/10/1138.long>.
7. He J, Wu X, Zhou D. The efficacy of lamotrigine after failure of the first administration of valproate in treating epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. enero de 2022;11(1):11322-11122.
8. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *N Engl J Med*. 4 de marzo de 2010;362(9):790-9.
9. Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de enero de 2021;1(1):CD003032.
10. Janković SM, Stojadinović D, Dabanović V. Using oral topiramate for primary generalized and focal-to-bilateral tonic-clonic seizures in patients 2 years of age and older: a review of the literature. *Expert Rev Neurother*. febrero de 2025;25(2):133-41.
11. Stephen L, Brodie MJ. Adjunctive brivaracetam - A prospective audit of outcomes from an epilepsy clinic. *Epilepsy Behav EB*. marzo de 2021;116:107746.
12. Lince-Rivera I, Córdoba NM, la Rosa JSO. Narrative review of brivaracetam for genetic generalized epilepsies. *Seizure*. 2022;103:72-81.
13. Fonseca E, Guzmán L, Quintana M, Abaira L, Santamarina E, Salas-Puig X, et al. Efficacy, retention, and safety of brivaracetam in adult patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. enero de 2020;102:106657.
14. Verrotti A, Grasso EA, Cacciatore M, Matricardi S, Striano P. Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(1):19-26.

15. Liguori C, Santamarina E, Strzelczyk A, Rodríguez-Uranga JJ, Shankar R, Rodríguez-Orsorio X, et al. Perampanel outcomes at different stages of treatment in people with focal and generalized epilepsy treated in clinical practice: Evidence from the PERMIT study. *Front Neurol.* 2023;14:1120150.
16. Chinvarun Y, Delgado RT, Astner-Rohracher A, Wehner T, Toledo M, Matricardi S, et al. Perampanel Monotherapy for Focal and Generalized Epilepsy in Clinical Practice. *Acta Neurol Scand.* 2023;2023(1):2852853.
17. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet.* 25 de mayo de 2019;393(10186):2125-34.
18. Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Sodium valproate versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 de agosto de 2018;2018(8):CD001769.
19. Oesch G, Bozarth XL. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: A retrospective single center study. *Epilepsy Res.* diciembre de 2020;168:106211.
20. Tanritanir A, Wang X, Loddenkemper T. Efficacy and Tolerability of Rufinamide in Epileptic Children Younger Than 4 Years. *J Child Neurol.* marzo de 2021;36(4):281-7.
21. Rathore C, Patel KY, Satishchandra P. Current Concepts in the Management of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25(1):35-42.
22. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacological Management of the Genetic Generalised Epilepsies in Adolescents and Adults. *CNS Drugs.* 2020;34(2):147-61.
23. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 de abril de 2022;2022(4):CD011412.
24. Kiiski R, Basnyat P, Raitanen J, Rainesalo S, Peltola J, Mäkinen J. Treatment outcomes in women with idiopathic generalized epilepsy. *Acta Neurol Scand.* abril de 2022;145(4):423-33.
25. Nucera B, Brigo F, Trinkka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221101687.
26. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res.* marzo de 1997;26(3):423-32.
27. Nilo A, Gelisse P, Crespel A. Genetic/idiopathic generalized epilepsies: Not so good as that! *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):427-38.
28. Le Roux M, Benallegue N, Gueden S, Rupin-Mas M, Van Bogaert P. Care of pharmaco-resistant absence seizures in childhood. *Rev Neurol (Paris).* abril de 2024;180(4):251-5.
29. Operto FF, Orsini A, Sica G, Scuoppo C, Padovano C, Vivencio V, et al. Perampanel and childhood absence epilepsy: A real life experience. *Front Neurol.* 11 de agosto de 2022;13:952900.
30. Rinaldi VE, Di Cara G, Mencaroni E, Verrotti A. Therapeutic Options for Childhood Absence Epilepsy. *Pediatr Rep.* 2021;13(4):658-67.
31. Crunelli V, Lőrincz ML, McCafferty C, Lambert RC, Leresche N, Di Giovanni G, et al. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain.* agosto de 2020;143(8):2341-68.
32. Chan SC, Patrick Engkasan J. Which antiseizure medications are effective for absence seizure in children and adolescents? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol.* octubre de 2021;63(10):1140-1.

33. Cerulli Irelli E, Cocchi E, Gesche J, Peña-Ceballos J, Caraballo RH, Lattanzi S, et al. Lamotrigine vs levetiracetam in female patients of childbearing age with juvenile absence epilepsy: A Bayesian reanalysis. *Epilepsia*. octubre de 2024;65(10):2897-908.
34. Bast T, Schulz AL, Floricel F, Morita D, Cleveland JM, Elshoff JP. Efficacy and tolerability of brivaracetam monotherapy in childhood and juvenile absence epilepsy: An innovative adaptive trial design. *Epilepsia Open*. diciembre de 2022;7(4):588-97.
35. Nica A. Drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy: A literature review. *Rev Neurol (Paris)*. abril de 2024;180(4):271-89.
36. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. enero de 2008;17(1):64-8.
37. Ascoli M, Mastroianni G, Gasparini S, Striano P, Cianci V, Neri S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(11):1265-73.
38. Milano C, Turco F, Pizzanelli C, Bonanni E, Siciliano G, Fornai F, et al. Response to levetiracetam or lamotrigine in subjects with Juvenile Myoclonic Epilepsy previously treated with valproic acid: A single center retrospective study. *Epilepsy Behav*. febrero de 2021;115:107706.
39. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. junio de 2022;63(6):1398-442.
40. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*. enero de 1998;29(2):147-54.
41. Manonmani V, Wallace SJ. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child*. abril de 1994;70(4):288-90.
42. Smith KM, Wirrell EC, Andrade DM, Choi H, Trenité DK, Knupp KG, et al. A comprehensive narrative review of epilepsy with eyelid myoclonia. *Epilepsy Res*. 2023;193:107147.
43. Striano P, Sofia V, Capovilla G, Rubboli G, Di Bonaventura C, Coppola A, et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia*. 2008;49(3):425-30.
44. Zawar I, Knight EP. Epilepsy With Eyelid Myoclonia (Jeavons Syndrome). *Pediatr Neurol*. 2021;121:75-80.
45. Holmes GL. Drug Treatment of Progressive Myoclonic Epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2020;22(2):149-64.
46. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, Di Gennaro G, D'Aniello A, Verrotti A, et al. Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021;12:630366.
47. Zimmern V, Minassian B. Progressive Myoclonus Epilepsy: A Scoping Review of Diagnostic, Phenotypic and Therapeutic Advances. *Genes [Internet]*. 2024 [citado 1 de enero de 1d. C.];15(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397161/>.
48. Mitra S, Gumusgoz E, Minassian BA. Lafora disease: Current biology and therapeutic approaches. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(4):315-25.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

23

Cese del tratamiento farmacológico crónico.

Cese de tratamiento tras cirugía de la epilepsia.

AUTORAS:

- *María Begoña Gómez González*
- *Violeta Sánchez Sánchez*

REVISOR:

- *Jesús Ruiz Giménez*

Pregunta 23.1.- ¿Cuál es el riesgo de recurrencia después de retirar los fármacos anticrisis (MAC) en pacientes libres de crisis?

Los porcentajes de recurrencia tras la retirada de los fármacos anticrisis epilépticas (MAC) son variables y dependen del número de años que se contemplen. En niños, un estudio retrospectivo con 284 pacientes con edades de entre un mes y 16 años, con seguimiento de al menos tres años, mostró una recurrencia de crisis en el 18% de ellos tras la retirada de MAC, la mayoría (64,7%) en el primer año [1].

En un estudio del 1991 del Medical Research Council se seleccionaron 1013 pacientes que se habían mantenido libres de crisis durante dos años y se aleatorizaron en dos grupos: uno continuó con MAC y otro con cese de medicación. Durante el seguimiento 22% del primer grupo (con MAC) y 41% del segundo (sin MAC) presentaron recurrencia de crisis en los dos primeros años. Sin embargo, esa diferencia se diluía a partir del segundo año de seguimiento [2].

Otro estudio observacional prospectivo publicado en 2023 en cambio mostró recurrencias del 71,9% en un seguimiento de al menos dos años sin MAC [3]. Otro estudio, retrospectivo y de 2021, mostraba recurrencia en el 45% de los sujetos seguidos durante una media de tres años sin MAC [4].

Contrariamente, en el artículo de 2022 de Liang et al, si bien había una diferencia significativa en la recaída entre los que continuaban MAC y los que los habían suspendido, el análisis multivariante restaba peso y concluía que la retirada de MAC no era ni siquiera un factor de riesgo independiente para la reaparición de crisis [5].

Para concluir, el metaanálisis de Lamberink et al en 2015 ya había analizado los factores implicados en la recurrencia, sin encontrar predictores consistentes. Esto se justifica por el alto número de variables identificadas, los resultados contradictorios en los diversos estudios revisados, la variabilidad poblacional y la frecuentemente pobre calidad de los trabajos. Estos autores postulaban la necesidad de realización de análisis separados de los factores para extraer conclusiones significativas [6].

Pregunta 23.2.- ¿Qué factores influyen a pacientes y profesionales en la decisión de suspender la medicación anticrisis en paciente con epilepsia?

Aproximadamente dos tercios de pacientes con epilepsia pueden alcanzar la remisión al medicarse, por lo que las guías clínicas aconsejan intentar reducir o suspender la medicación tras un período de libertad de crisis. Sin embargo, la deprescripción no deja de ser un proceso complejo con múltiples incertidumbres tanto para el profesional como para la persona con epilepsia. De este modo, las recomendaciones para la toma compartida de decisiones incluyen no sólo el cálculo del riesgo de recurrencia de crisis sino también la valoración de las preferencias personales, potenciales efectos secundarios a corto y largo plazo de los MAC, mejoría de la calidad de vida y posibles consecuencias de morbilidad, familiares, sociales y laborales de la recurrencia de crisis [7-10].

Esto hace que en muchos casos se descarte el cese de medicación incluso tras un período muy prolongado sin crisis. Un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo en el que se revisaron historias de pacientes libres de crisis mostró que las conversaciones acerca de la deprescripción no formaban parte de la consulta en la mitad de los casos, y que sólo en un 15% de los casos se planteaba dejar los MAC a pesar de tener bajo riesgo estimado de recurrencia. Entre los factores asociados al plan de cese de MAC se encontraron: ausencia de patología estructural, edad joven, ausencia de retraso del desarrollo, uso de MAC de primera generación, síndromes edad específicos, riesgo estimado bajo, y período prolongado sin crisis (N: 463, P < 0.05) [11].

En esta línea, una reciente encuesta en pacientes tras dos años de libertad de crisis (N: 90) mostró que aproximadamente la mitad prefería continuar medicándose, principalmente por miedo a la recurrencia. En cambio, quienes deseaban dejar los MAC mencionaban el temor a los efectos secundarios a largo plazo. El sexo masculino, la edad joven y la soltería se asociaron con la actitud favorable al cese de MAC, sin significación estadística (p<0.20) [12].

Una encuesta reciente entre profesionales de Norteamérica y Europa (N: 287) mostró también la variabilidad de aplicación de las recomendaciones de las guías clínicas. Los criterios tendían a ser más conservadores de lo recomendado, sobre todo en los profesionales que trataban adultos con riesgo calculado de recurrencia bajo [13]. Para finalizar, a pesar de la disponibilidad de modelos de cálculo de riesgo de recurrencia basados en la evidencia (<http://epilepsypredictiontools.info/>) [14], aproximadamente la mitad de los profesionales no los usaba en su práctica diaria [13].

Evidencias	Nivel
La aplicación de las recomendaciones actuales de cese de medicación anticrisis es irregular	III
La juventud, la ausencia de patología estructural y un período prolongado sin crisis se asocian en los profesionales a una actitud favorable hacia la suspensión de medicación	III
El uso por profesionales de modelos de predicción de riesgo de recurrencia no es mayoritario	IV

Pregunta 23.3.- ¿Influye la etiología de la epilepsia en el riesgo de recidiva de crisis al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en paciente con epilepsia?

La influencia de la etiología en el pronóstico de la epilepsia es un concepto universalmente aceptado. Su implicación en la recidiva de crisis tras la retirada de MAC ha sido objeto de numerosos estudios.

En un estudio prospectivo de 2019, en el que se incluyeron niños, se encontró un mayor riesgo de recurrencia (57%) en los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)/ausencias. La epilepsia “benigna” infantil tenía el riesgo de recaída más bajo (5%). El análisis multivariante detectó que un periodo de libertad de crisis menor de 3 años y padecer una epilepsia de etiología estructural/metabólica o desconocida [1] eran los principales factores de recurrencia.

Otro trabajo retrospectivo publicado en 2022 que incluyó 77 pacientes con epilepsia generalizada genética apuntaba a una recurrencia del 68% tras retirada de MAC. El porcentaje superior correspondía al subgrupo de EMJ y el menor a la epilepsia juvenil de ausencias [15].

En el caso concreto de epilepsia focal por malformación del desarrollo cortical, la posibilidad de permanecer en libertad de crisis después de suspender MAC es muy escasa y debe extremarse el cuidado al planificar una rebaja de dosis [16].

En el caso de epilepsia por encefalitis autoinmune, una publicación de 2019 (N: 75) sólo constató en el primer año de seguimiento un 5,8% de recaídas en aquellos con encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y sin MAC. Sin embargo, el 75% de aquellos con anticuerpos antirreceptor de GABA B desarrolló crisis refractarias [17].

Acerca del segundo intento de retirada de MAC en niños tras fracaso previo, parece que también la existencia de etiología (estructural, genética, etc) subyacente y no padecer un síndrome epiléptico autolimitado se asociaron a menor éxito de dicha segunda retirada en un estudio retrospectivo (N:104) [18].

Evidencias	Nivel
La etiología de la epilepsia influye en el riesgo de recaída tras la retirada de MAC	II
El mayor riesgo en la recaída al retirar MAC corresponde a la EMJ y la epilepsia estructural/metabólica	II
En la epilepsia secundaria a encefalitis autoinmune, el mayor riesgo de recaída tras retirar MAC corresponde a la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de GABA-B	II

Pregunta 23.4.- ¿Influye la duración de la epilepsia en el riesgo de recidiva de crisis al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en paciente con epilepsia?

La duración de la epilepsia se detectó como uno de los predictores independientes de recurrencia de crisis tras retirada de MAC en el metaanálisis de Lamberink de 2017 que incluyó estudios de población adulta y pediátrica [14]. Sin embargo, un estudio observacional prospectivo de 2023 observó que un mayor tiempo de evolución de la epilepsia abocaba a un mayor riesgo de recurrencia, sin tratarse de un factor de riesgo independiente por sí mismo [3]. Otro trabajo de 2023, retrospectivo, no considera el tiempo de evolución como un factor de riesgo en sus conclusiones [19].

En el caso de operados de displasia cortical de tipo II, Salemdawod et al en 2022 sí encontraron una relación estadísticamente significativa entre la duración de la epilepsia y la libertad de crisis tras la cirugía, aunque sin diferenciar entre subgrupos de pacientes sin y con MAC [20].

Evidencia	Nivel
La duración de la epilepsia influye en el riesgo de recurrencia, pero no hay consenso sobre si constituye por sí solo un factor predictor de recaídas	III

Pregunta 23.5.- ¿Influye la duración de libertad de crisis en el riesgo de recidiva al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en paciente con epilepsia?

Una libertad de crisis inferior a dos años fue la única variable significativa para la recaída de crisis tras retirar la medicación en el análisis multivariante de un estudio retrospectivo de 2021 (n:133) con un seguimiento de media de tres años [4].

De forma similar, también en análisis multivariante, la mayor duración de libertad de crisis fue el único factor predictor de alta probabilidad de éxito en la retirada de los MAC en otro trabajo retrospectivo de 2024 [21].

Un período corto de libertad de crisis antes de la retirada suponía uno de los factores independientes de riesgo para la recaída en el trabajo observacional prospectivo de Zhang et al, con pico de reaparición de crisis al año de iniciada la rebaja de MAC y una recomendación de vigilancia en los primeros tres años de suspendido el tratamiento, pasados los cuales, son raras las recurrencias y no parecen afectar al pronóstico a largo plazo [3].

En el mismo sentido se había pronunciado anteriormente otro trabajo publicado en 2019, observacional prospectivo: uno de los dos principales factores de riesgo de recaída después de retirar los MAC, junto con la etiología, era un período sin crisis inferior a tres años [1]. Los autores recomendaban esperar tres años en libertad de crisis antes del cese de MAC.

El metaanálisis de Lamberink et al de 2017 también consideraba factor de riesgo de recurrencia el período de libertad de crisis antes de la retirada [14].

Contrariamente a lo antes dicho, otro estudio en niños con edades entre 2-18 años (n:49), retrospectivo y que analizaba distintos factores probablemente implicados en la recidiva, no demostró influencia de la duración de libertad de crisis antes de iniciar la rebaja de MAC previa a su suspensión [19].

Evidencias	Nivel
La duración de la libertad de crisis al retirar los MAC influye en el riesgo de recaída	II
Una duración de libertad de crisis inferior a dos años al retirar los MAC influye significativamente en el riesgo de recaída	II

Pregunta 23.6.- ¿Influye la existencia de alteraciones electroencefalográficas en el riesgo de recidiva al suspender los fármacos anticrisis (MAC) en paciente con epilepsia?

En un estudio retrospectivo de 2023, no se encontró evidencia de que las anomalías electroencefalográficas al inicio de los MAC o al momento de su reducción participaran en el riesgo de recidiva [19].

En otro estudio de 2023, observacional y prospectivo, con 423 pacientes, se concluyó no sólo que la alteración del Electroencefalograma (EEG) antes de la retirada de MAC se correlacionaba con la recurrencia, sino que, a más severa anormalidad, mayor riesgo; sin embargo, en el análisis multivariante no pudieron demostrar que fuera un factor independiente, sino que precisaba la concurrencia de otros para resultar significativo [3]. Estos resultados están en consonancia con los descritos en el modelo de Lamberink, según el cual la presencia de un único factor de riesgo (por ejemplo, la detección de alteraciones en el EEG en el momento de la suspensión) no aumenta el riesgo de recurrencia lo suficiente como para desaconsejar la retirada de MAC. El riesgo puede ser superior en caso de sumarse otros factores [14].

El trabajo retrospectivo de Koken et al en 2021 en niños y adolescentes vinculó la recurrencia al hallazgo de alteraciones en el Electroencefalograma de sueño practicado a la hora de la retirada de MAC o al sexto mes de la retirada. Sin embargo, la existencia de anomalías electroencefalográficas al momento del diagnóstico de la epilepsia no tenía repercusión [22].

Evidencia	Nivel
La presencia de anomalías electroencefalográficas al retirar MAC no parece constituir por sí sola un factor de riesgo de recaída	II

Pregunta 23.7.- ¿Influye el número de fármacos anticrisis (MAC) utilizados en el riesgo de recidiva al suspender los fármacos anticrisis en paciente con epilepsia?

Un estudio retrospectivo en niños [19] no encontró relación entre el riesgo de recidiva y el uso previo de dos o más MAC. Otro estudio prospectivo en epilepsia infantil (N:284) tampoco demostró que el número de MAC usados estuviera relacionado con el riesgo de recidiva tras su retirada [1].

Por el contrario, otros dos estudios del mismo año (2023), uno retrospectivo en población pediátrica (N: 80) [23] y otro prospectivo en población general con seguimiento de al menos 2 años (N:452) [3], sí concluyeron una probabilidad aumentada de recurrencia tras la retirada en caso de tratamiento previo con dos o más MAC.

En otro estudio prospectivo de 2021, los pacientes que recibían politerapia a fecha de la retirada mostraban mayor riesgo de recurrencia que aquellos en monoterapia. Asimismo, la recaída era más precoz (recurrencia temprana, en los primeros 6 meses). No obstante, el análisis multivariante reveló que la edad de inicio de la epilepsia y su duración pretratamiento eran mayores en el grupo de politerapia, lo cual posiblemente afectase al análisis [24].

Evidencia	Nivel
No hay consenso sobre la influencia en la recaída del número de MAC antes de su retirada	II

Pregunta 23.8.- ¿Influye la velocidad de retirada del fármaco anticrisis en el riesgo de recurrencia de crisis en paciente con epilepsia?

La evidencia en este sentido es escasa y de calidad variable. Se han propuesto períodos de retirada de duración de entre varios meses hasta varios años según el estudio; particularmente las benzodiazepinas y barbitúricos se suelen retirar de forma muy cautelosa, aunque no hay estudios de calidad que refrenden esta práctica.

En niños, un reciente metaanálisis [25] que comparó períodos de retirada de hasta 3 meses o mayores de 3 meses en niños con epilepsia en remisión no halló diferencias significativas. Sin embargo, este análisis incluyó sólo dos estudios aleatorizados (N: 206). En adultos un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado (N: 48, estratificados en epilepsia focal y generalizada) comparó períodos de retirada de 60 días versus 160 días en pacientes con períodos libres de crisis al menos de dos años. No se encontraron diferencias en el riesgo de recurrencia entre estos períodos, sin embargo, se excluyeron los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y barbitúricos, y la media de libertad de crisis previa al estudio fue de 5-6 años, lo cual puede haber influido en los resultados [26].

Evidencia	Nivel
La velocidad de retirada de MAC no ha demostrado influir en la recurrencia de crisis en niños y adultos	II

Pregunta 23.9.- ¿Qué factores pueden influir en el riesgo de recurrencia de crisis tras suspensión de MAC en pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia?

Los estudios en este sentido son muy heterogéneos, en su mayoría retrospectivos, no estratificados por etiología, etc. y necesariamente sujetos a sesgos de selección, en muchos casos con resultados contradictorios. Así, un metanálisis encontró un riesgo acumulativo de recurrencia del 34% al retirar los MAC en pacientes intervenidos, pero no se pudieron demostrar factores de riesgo consistentes individuales [6].

Sin embargo, se han publicado varios modelos de predicción de riesgo de recurrencia al cesar medicación post cirugía que pueden ser útiles en la práctica diaria, tanto en niños como en adultos, siempre siendo conscientes de sus limitaciones.

En cirugía pediátrica, el grupo de Lamberink realizó un análisis multivariante de los datos del estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo Time to Stop (N: 776) [27], que permitió producir un modelo de predicción de recurrencia a 6 años [28]. Los factores que se asociaron a la recurrencia de crisis fueron: mayor edad al cese de medicación, escaso tiempo entre cirugía y cese de medicación, presencia de múltiples lesiones en la RM, resección incompleta y presencia de anomalías epileptiformes postquirúrgicas en el EEG (concordancia estadística: 0,68 (95%, CI 0,68-0,69). En cambio, los factores asociados a libertad de crisis fueron: menor frecuencia prequirúrgica de crisis, menor número de fármacos en el momento de la cirugía, y resección completa de la lesión (concordancia estadística: 0,73 (95%, CI 0,72-0,75). Este modelo está disponible en <http://epilepsypredictiontools.info/ttswithdrawal>.

En adultos se han desarrollado varios modelos similares. Un estudio multicéntrico observacional prospectivo de cohortes (N: 232) [29] realizó un análisis multivariante de factores de riesgo de recurrencia de crisis, generando dos modelos predictivos (recurrencia de crisis excluyendo las focales

no motoras con conciencia preservada y recurrencia de cualquier tipo de crisis). Se detectaron como factores independientes de recurrencia de crisis: la aparición de crisis focales con preservación de conciencia post cirugía previamente a descenso de medicación, la historia previa de crisis focales con evolución a bilaterales tónico-clónicas, escaso tiempo desde cirugía hasta reducción de medicación, y número de MAC en el momento de la cirugía. El modelo predictivo se corroboró en una cohorte externa con una concordancia estadística de 0,67 (95%, CI 0,63-0,71).

Es destacable que varios estudios han mostrado que el tiempo postquirúrgico de libertad de crisis previo a suspensión de MAC no parece influir en la recurrencia a largo plazo, ni en niños ni en adultos. Se ha sugerido que la retirada temprana simplemente desenmascara los casos fallidos. En esta línea, un estudio prospectivo de casos y controles (N: 60) no encontró diferencias entre el riesgo de recurrencia a 5 años entre pacientes adultos que decidían cesar la medicación un año tras la cirugía (76,4% libres de crisis) versus el grupo control medicado (61,5% libres de crisis). El escaso tamaño de muestra no permitió valorar factores de riesgo de forma más profunda [30]. Otro estudio retrospectivo (N: 205) en adultos y niños mostró resultados similares en un análisis multivariante [31].

Evidencias	Nivel
Se dispone de modelos de predicción de recurrencia de crisis en adultos y niños tras retirada de medicación post cirugía de la epilepsia	II
El tiempo desde la cirugía hasta la retirada de medicación no parece influir en la recurrencia de crisis a largo plazo	III

Recomendaciones	Grado
El cese de los MAC ha de ser una decisión compartida tomando en cuenta tanto el riesgo de recurrencia como las preferencias individuales del individuo y/o cuidadores	R-SADE
El cálculo del riesgo de recurrencia utilizando un modelo de predicción basado en la evidencia puede contribuir a una decisión acerca del cese de MAC informada y compartida entre profesionales y personas con epilepsia y/o cuidadores	B
El período de retirada de MAC puede ajustarse entre semanas y 6 meses. Se desaconsejan periodos de tiempo más prolongados	R-SADE
La retirada de medicación en pacientes libres de crisis tras cirugía es recomendable y segura	B
Se recomienda un período de libertad de crisis de al menos dos años antes de intentar la retirada de MAC e, idealmente, de tres años	R-SADE
Se recomienda mayor precaución al retirar MAC en pacientes con períodos libres de crisis inferiores a dos años y en aquellos con EMJ y epilepsia estructural o metabólica	R-SADE

BIBLIOGRAFÍA

1. Karalok ZS, Guven A, Öztürk Z, Gurkas E. Risk factors for recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Brain Dev.* 2020;42(1):35-40. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.012.
2. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, et al. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Lancet.* 1991;337(8751):1175-80. doi: 10.1016/0140-6736(91)92856-W.
3. Zhang X, Zeng J, Gu X, Zhang F, Han Y, Zhang P, et al. Relapse After Drug Withdrawal in Patients with Epilepsy After Two Years of Seizure-Free: A Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:85-95. doi: 10.2147/NDT.S390280.
4. Contento M, Bertaccini B, Biggi M, Magliani M, Failli Y, Rosati E, et al. Prediction of seizure recurrence risk following discontinuation of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2021 ;62(9):2159-70. doi: 10.1111/epi.16993.
5. Liang X, Yu N, Zhang YF, Gu L, Di Q. Prognostic implications of persistent interictal epileptiform discharges on antiseizure medication withdrawal in patients with epilepsy in five-year remission. *Seizure.* 2022;94:100-6. doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.009.
6. Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KPJ. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):211-28. doi: 10.1684/epd.2015.0764.
7. Gloss D, Pargeon K, Pack A, Varma J, French JA, Tolchin B, et al. Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2021;97(23):1072-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000012944.
8. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 7:2-12. doi: 10.1111/epi.12305.
9. Zaccara, G, Russo, E, La Neve, A, Coppola, A, Lattanzi, S. Sospensione dei farmaci antiepilettici: Raccomandazioni Lega Italiana contro L'Epilessia (revisione 2022) [Internet]. 2022. Disponibile en: https://lice.it/pdf/Raccomandazioni_ASM_sospensione_2022_final.pdf.
10. Quiroga P, Sánchez JC. Capítulo 4.4. Supresión del tratamiento antiepiléptico crónico. En: *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 Actualizado en junio de 2023* [Internet]., Sociedad Española de Neurología; p. 185-92. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaEpilepsia_2023.pdf.
11. Terman SW, Slinger G, Koek A, Skvarce J, Springer MV, Ziobro JM, et al. Frequency of and factors associated with antiseizure medication discontinuation discussions and decisions in patients with epilepsy: A multicenter retrospective chart review. *Epilepsia Open.* 2023;8(2):371-85. doi: 10.1002/epi4.12695.
12. Cvetkovska E, Babunovska M, Kuzmanovski I, Boskovski B, Sazdova-Burneska S, Aleksovski V, et al. Patients' attitude toward AED withdrawal: A survey among individuals who had been seizure-free for over 2 years. *Epilepsy Behav EB.* 2020;104(Pt A):106881. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106881.
13. Terman SW, Slinger G, Rheume CE, Haque AS, Smith SN, van Griethuysen R, et al. Antiseizure Medication Withdrawal Practice Patterns. *Neurol Clin Pract.* 2023;13(1):e200109. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200109.

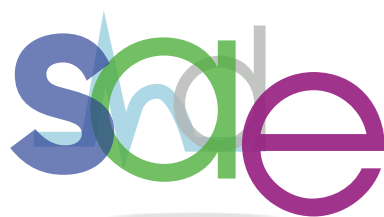
14. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):523-31. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30114-X.
15. Komatsubara T, Kobayashi Y, Hiraiwa A, Magara S, Hojo M, Ono T, et al. Recurrence rates and risk factors for seizure recurrence following antiseizure medication withdrawal in adolescent patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open.* 2022;7(2):332-43. doi: 10.1002/epi4.12603.
16. Chen W, Jin B, Aung T, He C, Chen C, Wang S, et al. Response to antiseizure medications in epileptic patients with malformation of cortical development. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211050027. doi: 10.1177/17562864211050027.
17. Huang Q, Ma M, Wei X, Liao Y, Qi H, Wu Y, et al. Characteristics of Seizure and Antiepileptic Drug Utilization in Outpatients With Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2018;9:1136. doi: 10.3389/fneur.2018.01136.
18. Cho J, Kim H, Chae JH, Kim KJ, Lim BC. Outcomes of the second withdrawal of anti-seizure medication in patients with pediatric-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2023;64(6):e93-7. doi: 10.1111/epi.17594.
19. Odero N, Oyieke K, Gwer S, Samia P. Risk factors for seizure recurrence after initial withdrawal of anti-seizure medications in children with epilepsy at Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya. *Epilepsy Behav Rep.* 2023;22:100596. doi: 10.1016/j.ebr.2023.100596.
20. Salemdawod A, Wach J, Banat M, Borger V, Hamed M, Haberl H, et al. Predictors of postoperative long-term seizure outcome in pediatric patients with focal cortical dysplasia type II at a German tertiary epilepsy center. *J Neurosurg Pediatr* 2022;29(1):83-91. doi: 10.3171/2021.7.PEDS21219.
21. Cerulli Irelli E, Gesche J, Schlabit S, Fortunato F, Catania C, Morano A, et al. Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone: Electroclinical features and prognostic patterns. *Epilepsia.* 2024;65(1):84-94. doi: 10.1111/epi.17809.
22. Koken OY, Aksoy A, Kucur O, Kafali M. Risk of recurrence after antiepileptic withdrawal: Was it a good decision or not? *Curr J Neurol.* 2021;20(2):78-85. doi: 10.18502/cjn.v20i2.6743.
23. Zhao Y, Ding H, Zhao X, Qiu X, Li B. Risk factors of recurrence after drug withdrawal in children with epilepsy. *Front Neurol.* 2023;14:1122827. doi: 10.3389/fneur.2023.1122827.
24. Wang Y, Xia L, Li R, Li Y, Li J, Zhou Q, et al. Comparison of Long-Term Outcomes of Monotherapy and Polytherapy in Seizure-Free Patients With Epilepsy Following Antiseizure Medication Withdrawal. *Front Neurol.* 2021;12:669703. doi: 10.3389/fneur.2021.669703.
25. Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1):CD005003. doi: 10.1002/14651858.CD005003.pub4.
26. Ferlazzo E, Giussani G, Gasparini S, Bianchi E, Cianci V, Belcastro V, et al. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic monotherapy in two-year seizure-free adults patients with epilepsy (RASLOW) study: A pragmatic multicentre, prospective, randomized, controlled study. *Neurol Sci.* 2022;43(8):5133-41. doi: 10.1007/s10072-022-06121-9.
27. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CSPM, Polster T, van Nieuwenhuizen O, et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):784-91. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70165-5.

28. Lamberink HJ, Boshuisen K, Otte WM, Geleijns K, Braun KPJ, the TimeToStop Study Group. Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2018;59(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14020> . doi: 10.1111/epi.14020.
29. Ferreira-Atuesta C, de Tisi J, McEvoy AW, Miserocchi A, Khoury J, Yardi R, et al. Predictive models for starting antiseizure medication withdrawal following epilepsy surgery in adults. *Brain J Neurol.* 2023;146(6):2389-98. doi: 10.1093/brain/awac437.
30. Kerling F, Pauli E, Lorber B, Blümcke I, Buchfelder M, Stefan H. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: How safe is it? *Epilepsy Behav.* 2009;15(4):476-80. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.05.016.
31. Zhang L, Jiang XY, Zhou D, Zhang H, Bao SM, Li JM. Postoperative seizure outcome and timing interval to start antiepileptic drug withdrawal: A retrospective observational study of non-neoplastic drug resistant epilepsy. *Sci Rep.* 2018;8(1):13782. doi: 10.1038/s41598-018-31092-3.

<

>





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

24

Tratamiento de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo

AUTORES:

- *María Muñoz Cabeza*
- *Antonio Molina Carballo*

REVISORES:

- *Rocío Calvo Medina*
- *Ángel Aledo Serrano*

Pregunta 24.1. ¿Debe el diagnóstico etiológico de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo guiar la elección del tratamiento?

La International League Against Epilepsy (ILAE) recomienda integrar de forma sistemática la etiología y las comorbilidades en todas las fases del proceso diagnóstico, ya que condicionan de manera relevante la selección del tratamiento. El abordaje diagnóstico se estructura en tres niveles: tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia (focal, generalizada, combinada o de tipo desconocido) y, cuando es posible, el síndrome epiléptico [1].

Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos de inicio precoz, caracterizados por epilepsia asociada a retraso o regresión del desarrollo. En estas entidades, tanto las crisis epilépticas como la actividad epileptiforme interictal contribuyen al deterioro del neurodesarrollo, junto con el efecto directo de la etiología subyacente [2].

La evolución conceptual hacia el término “encefalopatía epiléptica y del desarrollo” reconoce que, aunque el control de las crisis puede modificar el curso clínico, el pronóstico cognitivo depende en gran medida de la causa etiológica. Muchas EED presentan una base genética identificable, con implicación de genes relacionados con canales iónicos, sinapsis o desarrollo neuronal, lo que justifica orientar el tratamiento al diagnóstico sindrómico y etiológico, incorporando estrategias de tratamiento de precisión cuando estén disponibles.

Dado que los pacientes con EED suelen presentar múltiples tipos de crisis y respuestas variables a los fármacos anticrisis, la elección terapéutica debe individualizarse considerando la etiología, el síndrome epiléptico, la edad, el tipo de crisis, las comorbilidades y el contexto familiar. En consecuencia, **el diagnóstico preciso de la encefalopatía epiléptica y del desarrollo constituye un elemento clave para guiar la toma de decisiones terapéuticas.**

Evidencias	Nivel
El diagnóstico sindrómico y etiológico permite orientar de forma adecuada la elección del tratamiento en las encefalopatías epilépticas y del desarrollo	III
La etiología subyacente en las encefalopatías epilépticas y del desarrollo condiciona la respuesta a los medicamentos anticrisis y el pronóstico neurológico	III
En las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, las crisis epilépticas y la actividad epileptiforme interictal contribuyen de forma independiente al deterioro del neurodesarrollo, lo que justifica un tratamiento precoz y dirigido	III

Pregunta 24.2. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de las encefalopatías epilépticas neonatales?

Las encefalopatías epilépticas neonatales comprenden un grupo de entidades de inicio muy precoz, con elevada carga de crisis y un impacto relevante sobre el neurodesarrollo. Incluyen la encefalopatía epiléptica del desarrollo infantil temprana (EIDEE), caracterizada por patrón de paroxismo-supresión, que engloba el previamente denominado síndrome de Ohtahara y la encefalopatía mioclónica precoz de Aicardi. En este contexto, el diagnóstico etiológico precoz, incluida la genética urgente cuando está indicada, es clave para orientar el tratamiento y evitar retrasos terapéuticos.

En el manejo de las crisis neonatales agudas, el fenobarbital (PB) continúa siendo el fármaco anticrisis de primera línea en la práctica clínica y en recomendaciones basadas en consenso, si bien la respuesta es variable según la etiología [3]. En situaciones específicas, como el infarto arterial isquémico neonatal, existe evidencia creciente que apoya el uso de bloqueantes de los canales de sodio, que pueden considerarse una opción preferente en determinados escenarios [4,5].

Como tratamiento de segunda línea, la fenitoína (PHT) o el levetiracetam (LEV) se emplean de forma habitual en la mayoría de etiologías, seleccionándose con frecuencia LEV en presencia de comorbilidades relevantes. En neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipotermia terapéutica puede contribuir a reducir la carga de crisis dentro del manejo global del paciente [3].

En relación con el estatus epiléptico neonatal, las definiciones y los métodos de detección son heterogéneos, y no existe evidencia sólida que apoye umbrales clásicos de duración como predictores de peor pronóstico. Las decisiones terapéuticas deben basarse en la carga de crisis y el contexto clínico-electroencefalográfico, tal como señala el grupo de trabajo neonatal de la ILAE [6].

Tras el control de crisis sintomáticas agudas, en ausencia de criterios de encefalopatía epiléptica, puede considerarse segura la retirada del tratamiento anticrisis antes del alta hospitalaria, dentro de una valoración individualizada [3].

En epilepsias neonatales con sospecha de etiología genética, especialmente en presencia de neuroimagen normal o antecedentes familiares, debe priorizarse el estudio genético urgente. En canalopatías de inicio neonatal (p. ej., KCNQ2, SCN2A, SCN8A) se ha descrito una respuesta preferente a fármacos con acción sobre los canales de sodio, por lo que su uso no debería demorarse cuando la sospecha etiológica lo apoye [3].

La dieta cetogénica puede considerarse una opción terapéutica eficaz y segura en centros especializados ante farmacorresistencia, y constituye el tratamiento de elección en etiologías metabólicas como la deficiencia de GLUT1 o del complejo piruvato-deshidrogenasa. La evidencia disponible, basada principalmente en series de casos y cohortes, muestra una reducción significativa de crisis cuando se inicia de forma hospitalaria, sin ayuno y con monitorización estrecha [7].

Finalmente, ante convulsiones refractarias sin etiología identificada, debe realizarse un ensayo terapéutico con piridoxina, especialmente ante sospecha clínica o electroencefalográfica de epilepsia dependiente de vitamina B6, sin demorar su administración [3,8].

Evidencias	Nivel
Se recomienda realizar una evaluación etiológica precoz en neonatos con encefalopatía epiléptica, incluyendo estudio genético urgente cuando la clínica y la neuroimagen lo sugieran, con el fin de orientar el tratamiento desde fases iniciales	III
Se recomienda el uso de fenobarbital como fármaco de primera línea en las crisis neonatales, teniendo en cuenta la etiología subyacente y la respuesta clínica.	IV
En crisis neonatales secundarias a infarto arterial isquémico o con sospecha de canalopatía de inicio precoz, se recomienda considerar bloqueantes de canales de sodio, especialmente en casos refractarios a fenobarbital.	II-IV
En neonatos con convulsiones refractarias sin etiología identificada, se recomienda realizar un ensayo terapéutico con piridoxina como tratamiento complementario, sin demorar su administración.	III

Pregunta 24.3.- ¿Cuál es el tratamiento de primera línea del síndrome de espasmos epilépticos infantiles?

El síndrome de espasmos epilépticos infantiles (SEEI), que engloba el previamente denominado síndrome de West, es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo caracterizada por espasmos epilépticos en flexión y/o extensión, habitualmente en salvas, un patrón electroencefalográfico interictal típico (hipsarritmia o descargas epileptiformes multifocales o focales), inicio entre los 1 y 24 meses de edad y elevado riesgo de deterioro del desarrollo tras el inicio de los espasmos [9].

Los objetivos del tratamiento son el cese precoz y completo de los espasmos y la normalización del EEG, ya que ambos se asocian a un mejor pronóstico del neurodesarrollo. La evidencia disponible indica que el inicio temprano del tratamiento, especialmente en las primeras semanas desde el inicio de los espasmos, aumenta la probabilidad de respuesta favorable [10].

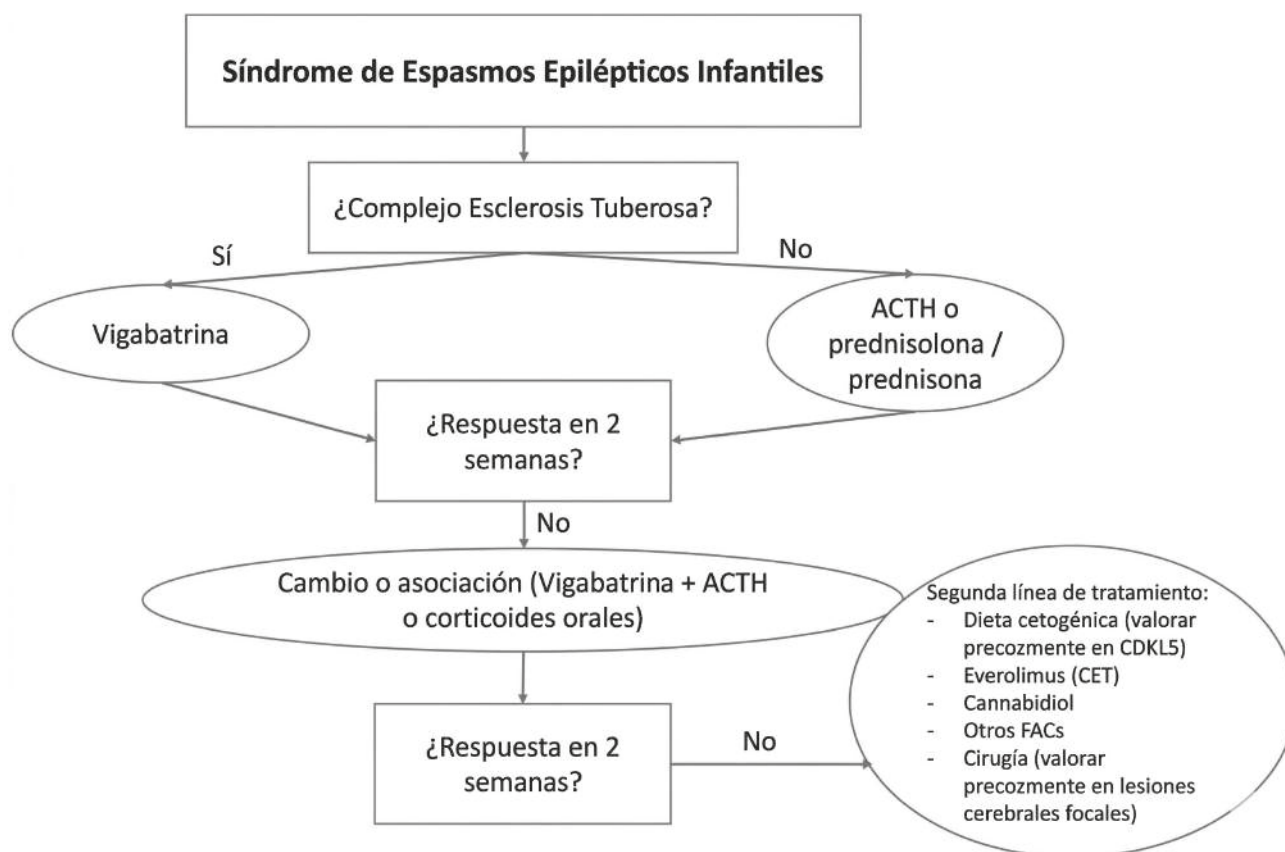
El tratamiento de primera línea incluye la terapia hormonal, mediante hormona adrenocorticotrópa (ACTH) o corticoides orales a dosis adecuadas. Las guías clínicas y revisiones sistemáticas muestran que la ACTH es eficaz tanto en SEEI de etiología identificada como no identificada, con respuesta habitualmente observable en las primeras 1-2 semanas de tratamiento [10]. No se han demostrado diferencias consistentes entre formulaciones, dosis o duraciones, aunque tratamientos más prolongados podrían asociarse a menor tasa de recaídas. Dada la disponibilidad limitada de ACTH depot en España, los corticoides orales constituyen una alternativa ampliamente utilizada en la práctica clínica.

La vigabatrina (VGB) es un tratamiento eficaz en el SEEI y constituye el fármaco de elección en los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, en los que presenta mayores tasas de respuesta [10,11]. En pacientes sin esta etiología, la VGB puede considerarse como alternativa o en combinación con la terapia hormonal, valorando de forma individualizada la eficacia y el perfil de seguridad.

Otros tratamientos, como everolimus o cannabidiol, no cuentan actualmente con evidencia suficiente para su recomendación sistemática como tratamiento de primera línea. Otros fármacos anticrisis utilizados en encefalopatías epilépticas de inicio temprano (p. ej., ácido valproico, topiramato o zonisamida) disponen de evidencia limitada y resultados inconsistentes específicamente en el SEEI.

La respuesta terapéutica está estrechamente relacionada con la etiología subyacente, que puede identificarse mediante neuroimagen y/o estudio genético en la mayoría de los casos y debe integrarse de forma sistemática en la toma de decisiones terapéuticas [10]

Figura 1. Algoritmo terapéutico en el Síndrome de Espasmos Epilépticos Infantiles. ACTH, hormona adenocorticotropa; CET, complejo esclerosis tuberosa; FAC, fármaco anticrisis.



Evidencias	Nivel
Se recomienda iniciar de forma precoz tratamiento de primera línea con terapia hormonal (ACTH o corticoide oral a dosis adecuadas) en el síndrome de espasmos epilépticos infantiles, con reevaluación clínica y electroencefalográfica temprana para valorar la respuesta	I
Se recomienda el uso de vigabatrina como tratamiento de elección en los pacientes con síndrome de espasmos epilépticos infantiles asociado a complejo de esclerosis tuberosa, y su consideración como alternativa o en combinación con terapia hormonal en casos seleccionados	I
En casos refractarios al tratamiento de primera línea, se recomienda valorar de forma individualizada opciones de segunda línea, incluyendo dieta cetogénica o dieta Atkins modificada y evaluación precoz para cirugía de la epilepsia en presencia de lesiones estructurales focales	II

Pregunta 24.4.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento farmacológico del síndrome de Dravet y la secuencia terapéutica recomendada?

El síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo de inicio temprano, con crisis frecuentes y refractarias de distintos tipos y un deterioro progresivo del neurodesarrollo. El tratamiento es escalonado, combina evidencia de ensayos clínicos con consensos internacionales y debe **evitar fármacos que puedan empeorar el cuadro**, en particular los **bloqueantes de canales de sodio** [12,13].

Los consensos internacionales y documentos europeos recomiendan un enfoque por líneas, con valproato (VPA) como fármaco de base y tratamientos añadidos según respuesta y tolerabilidad, incluyendo clobazam (CLB), estiripentol (STP), fenfluramina (FFA) y cannabidiol (CBD) [12,13]. El **estiripentol** fue de las primeras terapias aprobadas como tratamiento añadido en Europa, especialmente en combinación con VPA y CLB, con evidencia procedente de ensayos clínicos que apoyan su eficacia en reducción de crisis en este contexto [13].

La **fenfluramina (FFA)** cuenta con evidencia sólida de ensayos clínicos controlados con placebo que muestran una reducción clínicamente relevante de la carga de crisis, con monitorización cardiológica sistemática en los estudios [14,15]. Metaanálisis en red y comparaciones indirectas sitúan a FFA, STP y CBD como opciones eficaces en terapia añadida, con diferencias en magnitud de respuesta y perfil de tolerabilidad, situando a FFA entre las alternativas con mayor eficacia global [16]. En estudios de práctica clínica real, FFA ha mostrado además beneficios en dimensiones conductuales y funciones ejecutivas, con eficacia y seguridad mantenidas en diferentes grupos de edad [17].

El **cannabidiol (CBD)** ha demostrado eficacia como tratamiento añadido en ensayos clínicos y metaanálisis [19]. En la práctica clínica requiere especial vigilancia de interacciones, sobre todo con **CLB** y/o **VPA**, por riesgo de somnolencia y alteraciones hepáticas; se recomiendan ajustes de dosis y monitorización según guías de uso clínico [18,19]. En una proporción de pacientes, además de reducir crisis, se han descrito mejoras en calidad de vida [19].

Además del tratamiento farmacológico, la dieta cetogénica puede considerarse como estrategia complementaria en casos farmacorresistentes; series observacionales sugieren tasas de respuesta clínicamente relevantes y comparables a combinaciones farmacológicas en subgrupos de pacientes [13]. En paralelo, existen terapias emergentes en investigación que podrían modificar el abordaje en el futuro si se confirma eficacia y seguridad en ensayos. Entre ellas destacan los **moduladores de la señalización serotoninérgica**, como clemizol (EPX-100), lorcaserina (EPX-200) y bexicaserina, actualmente en investigación clínica. El **soticlestat (TAK-935/OV935)**, un inhibidor selectivo de la colesterol-24-hidroxilasa, ha mostrado en modelos preclínicos reducción de la carga de crisis, protección frente a crisis inducidas por hipertermia y posible efecto preventivo sobre el SUDEP, y se encuentra en evaluación en ensayos clínicos para SD, CDKL5 y SLG.

La **terapia génica** representa otro enfoque en desarrollo. Entre las estrategias más avanzadas se encuentra **STK-001**, un oligonucleótido antisentido diseñado para aumentar la expresión funcional de *SCN1A*, y **ETX101**, un vector viral adenoasociado no replicante dirigido a potenciar la expresión de *SCN1A* en interneuronas GABAérgicas. Ambas aproximaciones se encuentran actualmente en fases tempranas de evaluación clínica.

Secuencia terapéutica por consenso. Según el consenso internacional, el tratamiento debe introducirse escalonadamente en **cuatro líneas** [13]:

- **1.ª línea:** VPA.
- **2.ª línea (opciones):** FFA, STP y/o CLB, según perfil de crisis, tolerabilidad e interacciones.
- **3.ª línea:** CBD.
- **4.ª línea:** topiramato (TPM) y/o dieta cetogénica (DC).

Esta actualización respecto a 2017 reposiciona la **FFA** como una de las opciones preferentes a añadir a VPA por su elevada eficacia y potencial impacto en variables más allá de crisis, según la evidencia disponible [13,16,17]. No hay datos que apoyen la monoterapia como estrategia habitual en SD [13]. Tanto el consenso internacional como la guía europea coinciden en la **contraindicación de los bloqueantes de canales de sodio** por riesgo de empeoramiento clínico [12,13].

Evidencias	Nivel
En síndrome de Dravet, el tratamiento farmacológico recomendado es escalonado y se basa en consenso internacional, con VPA como base y FFA/STP/CLB/CBD como opciones añadidas según respuesta	III
Fenfluramina, estiripentol y cannabidiol han demostrado eficacia como terapias añadidas en ensayos clínicos aleatorizados; comparaciones indirectas sugieren diferencias en magnitud de respuesta y tolerabilidad	I-II
En Dravet están contraindicados los bloqueantes de canales de sodio por riesgo de empeoramiento clínico	III

Pregunta 24.5.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut?

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo de etiología heterogénea, caracterizada por múltiples tipos de crisis farmacorresistentes (con especial relevancia de las crisis tónicas), deterioro cognitivo y un patrón EEG típico de punta-onda lenta generalizada y actividad rápida paroxística [1]. El tratamiento suele requerir politerapia y debe individualizarse considerando eficacia, tolerabilidad e impacto cognitivo-conductual.

En pacientes con diagnóstico reciente, el valproato (VPA) se considera el fármaco de primera línea, valorando cuidadosamente el balance beneficio-riesgo. Como primer tratamiento añadido, lamotrigina (LTG) es una opción preferente; si no se logra control adecuado, puede añadirse rufinamida (RUF). Los algoritmos prácticos recientes recomiendan, tras escaladas sucesivas, simplificar de forma racional e intentar mantener biterapia cuando sea posible, ajustando por interacciones y tolerabilidad [20].

El clobazam (CLB) puede emplearse como tratamiento adyuvante, especialmente en crisis de caída, aunque suele recomendarse uso intermitente o a corto plazo por riesgo de tolerancia y efectos secundarios. En situaciones de exacerbación (p. ej., racimos, ausencias prolongadas o estatus no convulsivo), puede considerarse durante periodos breves [20]. Debe considerarse que dosis elevadas pueden aumentar la somnolencia y favorecer la aparición de crisis tónicas durante el sueño.

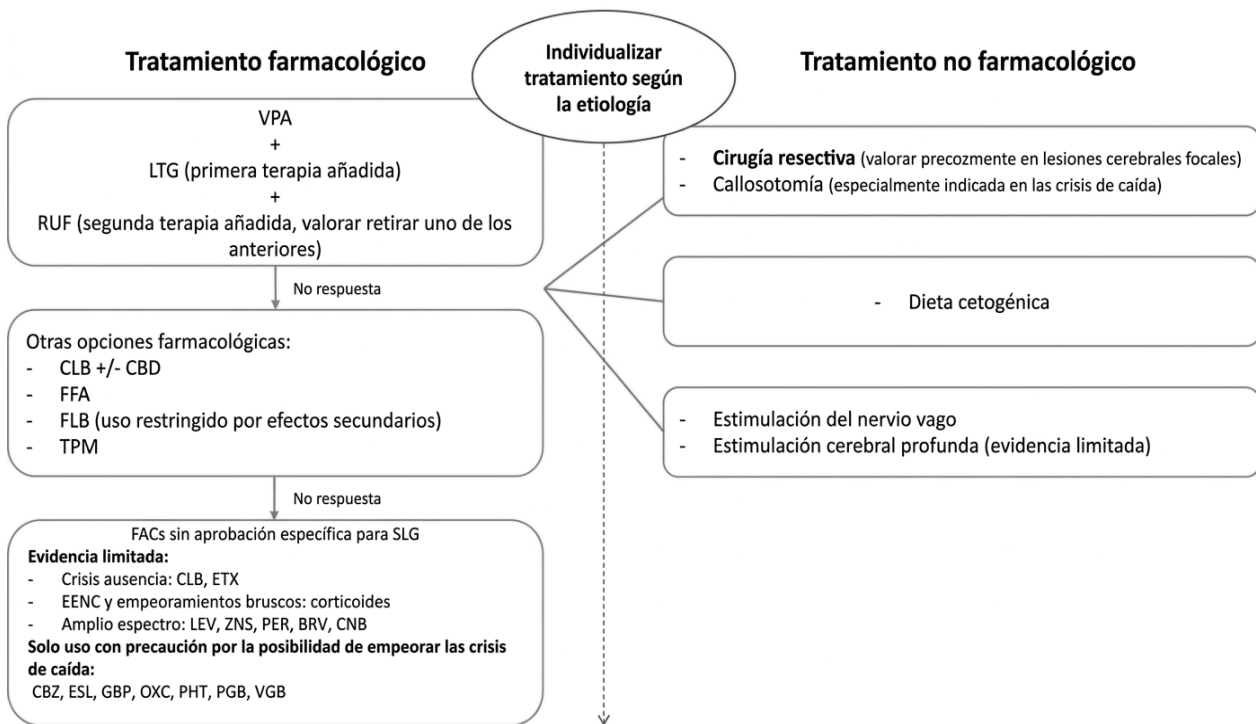
El cannabidiol (CBD) ha demostrado eficacia como tratamiento complementario en SLG, si bien se requieren más datos de seguridad a largo plazo. Su uso debe vigilar tolerabilidad e interacciones, especialmente cuando se combina con otros fármacos [18,20]. Otros tratamientos farmacológicos que pueden considerarse en casos seleccionados incluyen topiramato (TPM) o felbamato (FLB), este último con necesidad de monitorización estrecha por su perfil de seguridad [20].

La fenfluramina (FFA) ha sido aprobada para crisis asociadas al SLG y los datos de ensayos apoyan su eficacia como terapia añadida, con experiencia en vida real aún limitada [20].

En series observacionales, el cenobamato ha mostrado eficacia en epilepsias farmacorresistentes, incluidas encefalopatías epilépticas, con tasas de respuesta variables; por ello puede considerarse sobre todo en adultos con SLG, en particular cuando existe etiología estructural subyacente [17].

En SLG farmacorresistente debe valorarse de forma precoz el abordaje no farmacológico dentro de un enfoque multidisciplinar. La estimulación del nervio vago (VNS) ha mostrado reducción de crisis, incluidas las crisis de caída, con beneficios variables sobre cognición y calidad de vida [21,22]. Otras técnicas de neuromodulación (p. ej., DBS o RNS) presentan resultados menos consistentes y su indicación debe individualizarse [21]. La callosotomía (incluyendo técnicas mínimamente invasivas o láser) y la cirugía resectiva pueden ser eficaces en pacientes seleccionados, especialmente con crisis de caída graves o lesiones focales; tras cirugía, el tratamiento farmacológico suele mantenerse, pero se han descrito mejoras moderadas en cognición y calidad de vida, particularmente tras callosotomía [23]. La dieta cetogénica es otra opción en SLG refractario, con evidencia de reducción significativa de crisis y posibles beneficios cognitivos, debiendo individualizar su indicación frente a alternativas quirúrgicas o de neuromodulación [24]. Revisiones recientes señalan que dieta cetogénica y neuromodulación pueden asociarse a mejoras en cognición, conducta y calidad de vida en algunos pacientes, en ocasiones más allá del control de crisis [21–24].

Figura 2. Algoritmo terapéutico en el Síndrome de Lennox-Gastaut
(Modificado de Auvin et al. 2025).



BRV, brivaracetam; CBD, cannabidiol; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CNB, cenobamato; ESL, eslicarbazepina acetato; EENC, estatus epiléptico no convulsivo; ETX, etosuximida; FFA, fenfluramina; FLB, felbamato; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OXC, oxcarbazepina; PER, perampanel; PGB, pregabalina; PHT, fenitoína; RUF, rufinamida; SLG, síndrome Lennox-Gastaut; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; VPA, ácido valproico; ZNS, zonisamida.

Evidencias	Nivel
Se recomienda un tratamiento farmacológico escalonado e individualizado en el síndrome de Lennox-Gastaut, con valproato como fármaco de primera línea y lamotrigina como primer tratamiento añadido; rufinamida puede considerarse como siguiente opción en ausencia de control adecuado de las crisis	III
Valorar el uso de cannabidiol como tratamiento adyuvante en pacientes con SLG refractario, teniendo en cuenta el perfil de tolerabilidad y la necesidad de seguimiento a largo plazo	I-II
FFA es eficaz en terapia añadida para las CE en SLG, sobre todo en las CTCG	I-II
En casos de SLG farmacorresistente, se recomienda valorar de forma precoz opciones no farmacológicas, incluyendo estimulación del nervio vago, callosotomía y/o dieta cetogénica, dentro de un abordaje multidisciplinar e individualizado	II-III

Pregunta 24.6. ¿Cuáles son las evidencias sobre el tratamiento de otras encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo?

Las encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo (EED) constituyen un grupo heterogéneo de síndromes, generalmente de inicio precoz, con elevada carga de crisis y repercusión significativa sobre el desarrollo neurológico. En muchas de estas entidades, la evidencia terapéutica procede principalmente de estudios observacionales, series de casos y consensos de expertos, por lo que el manejo debe individualizarse y realizarse preferentemente en centros especializados

1. Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias (EIMFS)

La EIMFS es un síndrome raro y grave, altamente farmacorresistente, caracterizado por crisis focales migratorias polimorfos continuas, descargas EEG multifocales y deterioro neurológico profundo. Aproximadamente la mitad de los casos se asocian a variantes de ganancia de función en *KCNT1*[25]. Los medicamentos anticrisis convencionales suelen ser poco eficaces. En pequeñas series, la **fluoxetina** ha mostrado reducción variable de crisis en pacientes con variantes *KCNT1* de ganancia de función, con un perfil de tolerabilidad aceptable, lo que sugiere un posible papel como tratamiento dirigido en este subgrupo. En casos asociados a *SCN2A*, los **bloqueantes de canales de sodio** pueden ser eficaces[27]., mientras que los fármacos GABAérgicos suelen producir respuestas transitorias.

2. Encefalopatía epiléptica asociada al gen *CDKL5*

La encefalopatía por deficiencia de *CDKL5* se caracteriza por inicio muy precoz, espasmos epilépticos frecuentemente refractarios y atípicos, en ocasiones sin hipsarritmia, y evolución posterior hacia un fenotipo tipo Lennox-Gastaut. Los espasmos suelen responder peor a los tratamientos de primera línea que en otras etiologías [26]. Estudios observacionales han descrito respuesta parcial a **bloqueantes de canales de sodio** en un subgrupo de pacientes, especialmente cuando se inician de forma precoz y en pacientes con mejor perfil de crisis. La **dieta cetogénica** ha mostrado una mejor respuesta relativa frente a tratamientos estándar[28]. Existen ensayos clínicos en curso con **fenfluramina**.

3. Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS)

El déficit de GLUT1 es un trastorno metabólico caracterizado por epilepsia de inicio precoz, trastornos del movimiento y alteraciones del desarrollo. Las manifestaciones clínicas incluyen epilepsia de ausencias de inicio temprano, movimientos paroxísticos oculocéfalos, ataxia, retraso del desarrollo y distonía paroxística inducida por el ejercicio [27]. La **dieta cetogénica** constituye el tratamiento de elección y debe iniciarse de forma precoz, ya que proporciona un sustrato energético alternativo al cerebro en desarrollo. La dieta cetogénica clásica se recomienda en lactantes y niños pequeños, mientras que la dieta de Atkins modificada puede emplearse en edades posteriores. No existe evidencia suficiente para recomendar de forma sistemática medicamentos anticrisis, que solo deben considerarse como tratamiento complementario en casos seleccionados. Para los trastornos paroxísticos motores que no responden a la medicación anticrisis se indican ácido alfa-lipoico, triheptanoína y acetazolamida. Siempre asociados a la dieta.

4. Epilepsia mioclónico-atónica (EMAtS)

La epilepsia mioclónico-atónica, previamente denominada síndrome de Doose, es un síndrome infrecuente de inicio en la infancia, caracterizado por crisis mioclónicas, atónicas y generalizadas en niños previamente sanos, habitualmente a partir de los 2 años de vida, con elevada tasa de farmacorresistencia[28]. El **valproato** suele considerarse el tratamiento farmacológico inicial, aunque la respuesta es limitada. Diversos estudios observacionales han demostrado que la **dieta cetogénica** es significativamente más eficaz que los medicamentos anticrisis convencionales, con altas tasas de respuesta e incluso libertad de crisis. El **cannabidiol** ha mostrado eficacia como tratamiento añadido en casos refractarios.

5. Encefalopatías epilépticas con punta-onda continua durante el sueño (EE-SWAS)

Las encefalopatías epilépticas con activación de punta-onda durante el sueño constituyen un espectro de trastornos caracterizados por regresión cognitiva y conductual asociada a un patrón EEG de marcada activación epileptiforme durante el sueño. El síndrome de Landau-Kleffner es un subtipo específico en el que la regresión afecta predominantemente al lenguaje con una agnosia auditiva adquirida. [29].

Los objetivos del tratamiento son el control de las crisis y la reducción de la actividad epileptiforme intercrítica para limitar el impacto sobre el neurodesarrollo. Ensayos clínicos y estudios observacionales apoyan el uso precoz de corticosteroides frente a benzodiacepinas, con mejoría cognitiva y electroencefalográfica en un subgrupo de pacientes [30-31]. En la práctica clínica se emplean combinaciones de benzodiacepinas (CLB, CNZ) con FAC como VPA, LEV, ESM, y acetazolamida, o sultiamo. Como alternativas, dosis puntualmente elevadas de BZD, ACTH, corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, o cirugía en casos seleccionados. [32]. Aunque cada vez se emplea de manera más precoz los corticoides a dosis altas por vía oral o en tandas IV combinados con benzodiacepinas.

6. Estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE/FIRES)

El NORSE/FIRES puede afectar a niños y adultos previamente sanos y se asocia a elevada morbi-mortalidad. El manejo inicial debe seguir los principios generales del tratamiento del estado epiléptico[32]. En fases posteriores, la **dieta cetogénica** y las **terapias inmunomoduladoras** desempeñan un papel relevante, especialmente cuando se sospecha un mecanismo inmunitario subyacente[32,33]. A pesar del tratamiento intensivo, muchos pacientes presentan secuelas neurológicas y discapacidad cognitiva significativa.

7. Síndrome de duplicación/inversión del cromosoma 15q y encefalopatía asociada a *PCDH19*

En el síndrome dup(15q), la epilepsia suele evolucionar hacia un fenotipo tipo Lennox-Gastaut y el tratamiento es fundamentalmente sintomático. En la encefalopatía asociada a *PCDH19*, las crisis suelen presentarse en clúster y disminuir con la edad [35]. Diversos tratamientos, incluidos benzodicepinas, es-tiripentol, corticoides, ganalo-xona, dieta cetogénica y cannabidiol, han mostrado eficacia parcial en series observacionales, sin evidenciarse empeoramiento con bloqueantes de canales de sodio [36]. Aunque la frecuencia de crisis puede disminuir en la adolescencia, no se recomienda la retirada completa del tratamiento.

En conjunto, en muchas EED la evidencia clínica sigue siendo limitada y una parte relevante de las estrategias terapéuticas actuales y futuras se apoya en datos preclínicos y en el desarrollo de **tratamientos dirigidos y de precisión**, que previsiblemente modificarán el abordaje de estas entidades en los próximos años[36].

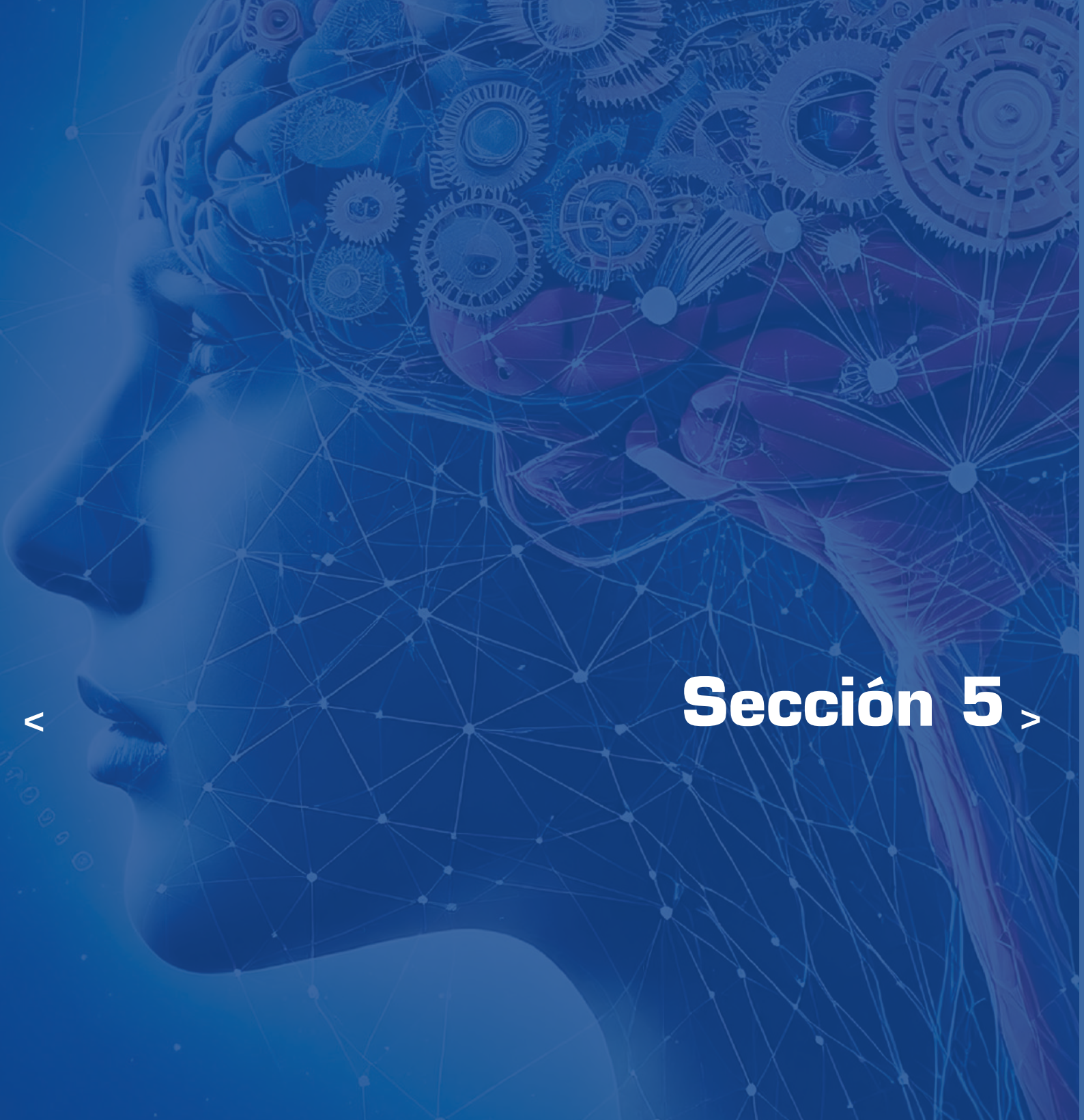
Evidencias	Nivel
En encefalopatías epilépticas raras y de etiología genética, se recomienda individualizar el tratamiento en función de la etiología molecular, priorizando terapias dirigidas cuando estén disponibles	III
En la epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias asociada a variantes de ganancia de función en <i>KCNT1</i> , la fluoxetina puede considerarse como tratamiento dirigido, con evidencia limitada procedente de series de casos	IV
En la encefalopatía asociada a <i>CDKL5</i> , los espasmos epilépticos suelen responder pobremente a los tratamientos estándar; la dieta cetogénica puede ser una opción terapéutica eficaz, y existen terapias en investigación en curso	III
En el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (<i>GLUT1DS</i>), la dieta cetogénica es el tratamiento de elección y debe iniciarse de forma precoz; no existe evidencia suficiente para recomendar de forma sistemática medicamentos anticrisis	I-II
En la epilepsia mioclónico-atónica, la dieta cetogénica es significativamente más eficaz que los medicamentos anticrisis y debe considerarse de forma precoz en pacientes refractarios; el valproato suele ser el tratamiento farmacológico inicial	II-III
En las encefalopatías epilépticas con activación de punta-onda durante el sueño (DEE/EE-SWAS), el tratamiento precoz con corticosteroides se asocia a mejores resultados cognitivos y electroencefalográficos en comparación con otros tratamientos	I-II
En NORSE/FIRES, se recomienda un manejo agresivo precoz, incluyendo dieta cetogénica e inmunoterapia cuando se sospecha un mecanismo inmunitario, tanto en población pediátrica como adulta	II-III
En encefalopatías genéticas como dup(15q) o <i>PCDH19</i> , el tratamiento es fundamentalmente sintomático, aunque en <i>PCDH19</i> distintos fármacos y la dieta cetogénica han mostrado eficacia parcial en series observacionales	III-IV

Recomendaciones	Grado
Espasmos infantiles	
Ofrecer tratamiento hormonal o vigabatrina (en espasmos epilépticos asociados al complejo de esclerosis tuberosa) como tratamiento de primera línea en los espasmos epilépticos infantiles	A
Considerar everolimus como tratamiento adyuvante en espasmos epilépticos asociados al complejo de esclerosis tuberosa	C
Síndrome de Dravet	
Utilizar valproato de sodio o topiramato como tratamiento farmacológico de primera línea en el síndrome de Dravet	B
Síndrome de Lennox-Gastaut	
Ofrecer valproato de sodio como tratamiento de primera línea y considerar lamotrigina o topiramato como terapias complementarias para la reducción de crisis	B
Epilepsia farmacorresistente	
Iniciar precozmente dieta cetogénica en niños con epilepsias farmacorresistentes, como el síndrome de Dravet o los espasmos epilépticos, manteniéndola al menos 3 meses para valorar eficacia	A
Dieta cetogénica como tratamiento de primera línea en niños con deficiencia de transportador de glucosa 1 y deficiencia de piruvato deshidrogenasa	A
La cirugía de epilepsia se recomienda para niños seleccionados que cumplan con los criterios para la cirugía de epilepsia	A
La estimulación del nervio vago podría usarse como tratamiento adyuvante para los niños que no son candidatos para la cirugía	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1398–1442. doi:10.1111/epi.17241.
2. Scheffer IE, French J, Valente KD, et al. Operational definition of developmental and epileptic encephalopathies to underpin the design of therapeutic trials. *Epilepsia*. 2025;66:1014–1023. doi:10.1111/epi.18265.
3. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations. *Epilepsia*. 2023;64:2550–2570. doi:10.1111/epi.17745.
4. Pegoraro V, Viellevoye R, Malfilatre G, et al. Effectiveness of sodium channel blockers in treating neonatal seizures due to arterial ischemic stroke. *Epilepsia*. 2025;66:394–406. doi:10.1111/epi.18194.
5. Sortino V, Praticò A, Marino S, et al. Efficacy of anti-seizure medications in acute symptomatic neonatal seizures caused by stroke: A systematic review. *Acta Biomed*. 2022;93:e2022328. doi:10.23750/abm.v93i6.13440.
6. Nunes ML, Yozawitz EG, Wusthoff CJ, et al. Defining neonatal status epilepticus: A scoping review from the ILAE neonatal task force. *Epilepsia Open*. 2025;10:40–54. doi:10.1002/epi4.13090.
7. Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: A systematic review of reviews. *Nutr Rev*. 2024;82:487–502. doi:10.1093/nutrit/nuad071.
8. Mastrangelo M, Gasparri V, Bernardi K, et al. Epilepsy phenotypes of vitamin B6-dependent diseases: An updated systematic review. *Children (Basel)*. 2023;10:553. doi:10.3390/children10030553.
9. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants. *Epilepsia*. 2022;63:1349–1397. doi:10.1111/epi.17239.
10. Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2022;53:389–401. doi:10.1055/a-1909-2977.
11. Samanta D. Evolving treatment strategies for early-life seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A review and treatment algorithm. *Epilepsy Behav*. 2024;161:110123. doi:10.1016/j.yebeh.2024.110123.
12. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022 Mar;7(1):11–26. doi:10.1002/epi4.12569.
13. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022 Jul;63(7):1761–1777. doi:10.1111/epi.17274.
14. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):300–308. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4113.
15. Sullivan J, Lagae L, Cross JH, et al. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2023 Oct;64(10):2653–2666. doi:10.1111/epi.17737.
16. Lattanzi S, Trinka E, Russo E, et al. Pharmacotherapy for Dravet syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Drugs*. 2023 Oct;83(15):1409–1424. doi:10.1007/s40265-023-01936
17. Arenas-Cabrera C, Cabezudo-García P, Calvo-Medina R, et al. Avances y orientaciones en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente: cenobamato, fenfluramina y cannabidiol. *Rev Neurol*. 2024 Sep 16;79(6):161–173. Spanish. doi:10.33588/rn.7906.2024086.
18. García-Peñas JJ, Gil Nagel-Rein A, Sánchez-Carpintero R, et al. Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome: experts' recommendations. *Rev Neurol*. 2021 Sep 10;73(S01):S1–S8. English, Spanish. doi:10.33588/rn.73S01.2021250.

19. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Adjunctive cannabidiol in patients with Dravet syndrome: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2020 Mar;34(3):229-241. doi: 10.1007/s40263-020-00708-6.
20. Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, et al. Refining management strategies for Lennox-Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches. *Epilepsia Open*. 2025 Feb;10(1):85-106. doi: 10.1002/epi4.13075.
21. Samanta D, Aungaroon G, Fine AL, et al. Neuromodulation strategies in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res*. 2025 Feb;210:107499. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107499.
22. Lyons P, Wheless J, Verner R, et al. Vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome: CORE-VNS study. *Epilepsia*. 2025 May;66(5):1540-1549. doi: 10.1111/epi.18289.
23. Ferreira Soares D, Pires de Aguiar PH. Callosotomy vs vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome: systematic review and metaanalysis. *Neuromodulation*. 2023 Apr;26(3):518-528. doi:10.1016/j.neurom.2022.06.005.
24. Sharawat IK, Panda PK, Sihag RK, et al. Efficacy and safety of corpus callosotomy and ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2021;37:2557-2566. doi:10.1007/s00381-021-05410-6.
25. Trivisano M, Mosca I, Salimbene L, et al. Fluoxetine treatment in epilepsy of infancy with migrating focal seizures due to KCNT1 variants: an open-label study. *Ann Neurol*. 2025;98:48-61. doi:10.1002/ana.27213.
26. Olson HE, Demarest S, Pestana-Knight E, et al. Epileptic spasms in CDKL5 deficiency disorder: delayed treatment and poor response to first-line therapies. *Epilepsia*. 2023;64:1821-1832. doi:10.1111/epi.17630.
27. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Diagnosis and management of GLUT1 deficiency syndrome: an international consensus. *Epilepsia*. 2020;61:216-229. doi:10.1111/epi.16474.
28. Sharma S, Dabla S, Kaushik JS. Modified Atkins diet vs ketogenic diet in the management of children with epileptic spasms refractory to first-line treatment: an open-labelled randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2023;90:969-973. doi:10.1007/s12098-023-04527-7.
29. van Arnhem MML, van den Munckhof B, Arzimanoglou A, et al. Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2024;23:147-156. doi:10.1016/S1474-4422(23)00409-X.
30. Korinthenberg R, Bast T, Haberlandt E, et al. Efficacy and safety of corticosteroids and ACTH in epileptic syndromes beyond infantile epileptic spasms syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2024;65:1155-1175. doi:10.1111/epi.17918.
31. Chapman KE, Haubenberger D, Jen E, et al. Unmet needs in epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2024;199:107278. doi:10.1016/j.eplepsyres.2023.107278.
32. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, et al. International consensus recommendations for management of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRE). *Epilepsia*. 2022;63:2827-2839. doi:10.1111/epi.17391.
33. Cornwall CD, Krøigård T, Kristensen JSS, et al. Outcomes and treatment approaches for super-refractory status epilepticus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023;80:959-968. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2407.
34. Dangles MT, Malan V, Dumas G, et al. Electro-clinical features in epileptic children with chromosome 15q duplication syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2021;132:1126-1137. doi:10.1016/j.clinph.2021.02.010.
35. Moncayo JA, Vargas MN, Castillo I, et al. Adjuvant treatment for protocadherin 19 (PCDH19) syndrome. *Cureus*. 2022;14:e27154. doi:10.7759/cureus.27154.
36. Potschka H, Pérez-Pérez D. Drug discovery and preclinical testing of drug candidates for developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2025;66:4597-4623. doi:10.1111/epi.18290.

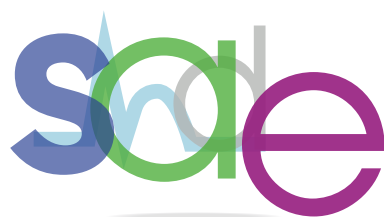


Sección 5 >

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CRÓNICO EN POBLACIONES ESPECIALES

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

25

Mujer y epilepsia.

Tratamiento farmacológico en embarazo, lactancia y menopausia.

AUTORES:

- *María Carrasco García*
- *Raquel Calle Calle*

REVISORA:

- *Carmen María Arenas Cabrera*

Pregunta 25.1 - ¿Cómo afecta la epilepsia a la función sexual, hormonal y reproductiva?

La interacción entre epilepsia y función sexual está mediada por las descargas epilépticas y/o los medicamentos anticrisis (MAC) que alteran la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), por la toxicidad gonadal directa de algunos MAC, por las propiedades neuroactivas de los esteroides y por factores psicosociales y psiquiátricos.

Existen conexiones directas y recíprocas del eje HHA con la vía témporo-límbica que podrían explicar cómo la epilepsia puede afectar y provocar disfunción sexual o del ciclo hormonal [1]. Esta disfunción se va a manifestar en las mujeres con epilepsia (MCE) con más frecuencia de hiperandrogenemia, ciclos anovulatorios, menstruaciones irregulares, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y menopausia precoz.

Los esteroides reproductivos, a su vez, pueden modificar la excitabilidad neuronal y afectar a los umbrales de convulsiones. Los estrógenos, en su forma activa el estradiol, actúan como “pro-convulsivantes” a través de la vía excitatoria del glutamato potenciando la actividad del receptor NMDA. En contraposición, la progesterona promueve la vía neuroinhibitoria a través de la alopregnanolona que funciona como un modulador positivo de la conducción del GABA.

En cuanto a la fertilidad, *Pennell et al* realizaron un estudio observacional en el que compararon la fertilidad en MCE y sin ella, en el cual no encontraron diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta conseguir el embarazo, nacidos vivos o tasa de aborto entre ambos grupos, aunque cabe considerar que la mayoría de estas mujeres estaban en tratamiento con lamotrigina (LTG) o levetiracetam (LEV) en monoterapia [2]. Otro estudio de cohortes retrospectivo de MCE sí observó una disminución de la fecundidad mayor en las pacientes que estaban en politerapia frente a las que no tomaban MAC, sin embargo, no se puede inferir que la politerapia sea causa directa de infertilidad pues también es reflejo de una epilepsia farmacorresistente que por sí sola podría influir en la capacidad reproductiva [3].

Respecto a las terapias de reproducción asistida, un estudio realizado por *Larsen et al.* demostró que no había diferencias significativas entre los nacidos vivos por embrión mediante estas técnicas en MCE [4].

Evidencias	Nivel
La incidencia de disfunción sexual es mayor en las MCE	II-III
Las MCE sin causa conocida previa de infertilidad y uso de MAC no inductores pueden tener la misma tasa de embarazo que las mujeres sin epilepsia	IV
Las MCE tienen un riesgo mayor de alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea hipotalámica, fallo ovárico prematuro y síndrome de ovario poliquístico (SOP)	IV

Pregunta 25.2 ¿Qué influencia tienen los MAC en la función sexual, hormonal y reproductiva?

El valproico (VPA) se ha relacionado con aumento de riesgo de ciclos anovulatorios, hiperandrogenismo, SOP, hiperinsulinemia y altos niveles de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). El SOP por VPA puede ser reversible tras su discontinuación, sobre todo en menores de 20 años [1].

El tratamiento con inductores enzimáticos puede contribuir a disminuir la libido.

La LTG y el LEV se han asociado con mejora de la función sexual [5-6].

Evidencias	Nivel
EL VPA tienen efectos potencialmente negativos en la función hormonal reproductiva de MCE	II
El SOP por VPA es un efecto potencialmente reversible en MCE jóvenes	II-III

Pregunta 25.3 ¿Qué es la epilepsia catamenial y cuál es su tratamiento?

La epilepsia catamenial es la exacerbación periódica de crisis epilépticas (CE) durante fases específicas del ciclo menstrual. Su prevalencia varía de 33-70%. Se relaciona con las fluctuaciones hormonales que determinan el incremento de la ratio estrógenos/progesterona. Para su diagnóstico debe observarse un aumento del número de crisis en relación al ciclo menstrual un mínimo de 3 meses.

Se establecen tres patrones considerando día 1 el primero de la menstruación y 14 el de la ovulación: C1 o perimenstrual (del día 25 al 3 del siguiente ciclo), es el más frecuente, C2 o periovulatorio (del 10 al 16) y el C3 o anovulatorio (del 10 a 3 del siguiente ciclo) [7-8].

El tratamiento para la epilepsia catamenial tiene una evidencia muy limitada, sobre todo en lo que respecta al tratamiento no hormonal y de supresión del ciclo menstrual. La selección se hará según la regularidad del ciclo menstrual y patrón de epilepsia catamenial mostrado (Tabla 1) [6,8-9].

Tabla 1. Tratamiento epilepsia catamenial.

Objetivo tratamiento	Tipos de tratamiento	Tratamiento	Evidencia
Reforzar el control de crisis durante el periodo del ciclo menstrual con mayor susceptibilidad	Hormonal (ciclo regular)	Progesterona: 200mg/12 horas vía oral, del día 14 al 25; 100 mg/12 horas del 26 al 27 y se suspende en el día 28. En pacientes con ciclos más cortos (<26 días), la reducción de la dosis puede comenzar con el inicio de la menstruación Efectos adversos (EA): astenia, cefalea, ganancia de peso, tensión mamaria, depresión, ciclo menstrual irregular *Existe evidencia sobre su uso en caso de que se triplique la frecuencia de crisis en C1	III/IV
	No hormonal	Acetazolamida: 250–500 mg diarios, desde 3 a 7 días antes de la menstruación Efectos adversos: parestesias, tolerancia	III
		Clobazam (CLB): 20–30 mg diarios durante 10 días, comenzando 2 días antes del período de empeoramiento de las crisis EA: somnolencia, tolerancia.	II-III
		Leve aumento de dosis del MAC habitual.	IV
Reducir cambios cíclicos hormonales	Hormonal	Medroxiprogesterona: 150 mg im: cada 10-12 semanas. Efectos adversos: amenorrea, osteoporosis, aumento de peso.	IV
		Uso continuado de anticonceptivos hormonales orales sin período de descanso	IV

Adaptado de Hopping et al. Los tratamientos arriba indicados se han empleado en MCE catamenial con patrón C1, no hay evidencia para usarlos en los patrones C2 y C3 [6,10-11].

Evidencias	Nivel
La progesterona oral ha demostrado reducir significativamente el número de crisis en epilepsia catamenial con patrón C1 o perimenstrual	III
CLB ha mostrado mejor resultado que placebo en epilepsia catamenial	II-III
Acetazolamida ha demostrado ser útil en el tratamiento de la epilepsia catamenial	IV
El aumento o uso intermitente de MAC y la supresión del ciclo menstrual podrían ser útiles en el tratamiento de la epilepsia catamenial.	IV

Pregunta 25.4 - ¿Cuáles son los métodos anticonceptivos recomendados en mujeres con epilepsia y qué interacción tienen con los MAC?

El embarazo no planificado se relaciona con peor pronóstico materno-fetal, esto tiene mayor implicación en las MCE dado el potencial efecto teratogéno de ciertos MAC y la interacción recíproca entre determinados anticonceptivos hormonales (AH) y los propios fármacos anticrisis [12-13]. La tasa de fallo de la anticoncepción hormonal oral (AHO) en MCE es 3-6 veces superior que, en la población general, fundamentalmente si se emplean inductores enzimáticos [1]. Por otro lado, los anticonceptivos con estrógenos inducen el metabolismo de los MAC que emplean la vía de la glucuronidación como la LTG (etinilestradiol reduce sus niveles un 40-60%) y, en menor medida, VPA, oxcarbacepina (OXC) y eslicarbacepina (ESL) [1]. Existen estudios recientes no consistentes sobre el efecto bidireccional de las progestinas con LTG [14-15].

Herzog et al en un estudio retrospectivo entrevistó a 1144 MCE sobre su experiencia con distintos métodos anticonceptivos. El 30.3% no utilizaban, el 46.6% usaban AH y el 78.9% había tenido un embarazo no planificado. El método que mostró mayor eficacia y seguridad fue el dispositivo intrauterino (DIU). La tasa de embarazo con los AH combinados fue mayor respecto a los anticonceptivos de barrera en MCE tratadas con MAC inductores. La AH fue más eficaz en MCE tratadas con MAC no inductores (Tabla 2) [13].



Tabla 2. Anticoncepción en MCE [15-16].

	Inductores (disminuyen nivel sérico de AH)	No inductores (no afectan nivel sérico de AH)
Interacción farmacológica con AH	PB, PHT, CBZ, OXC, ESL, PRM, TPM (≥ 200 mg/d), LTG (≥ 200 mg/d, disminución 20% de levonorgestrel), FBM, RFM, CLB, PER (≥ 12 mg/d disminución clínicamente significativa de progestina), CNB.	ESM, VPA, GBP, CZP, TGB, LEV, ZNS, PGB, VGB, LCM, RTG/EZG, BRV, CBD, STP, acetazolamida.
Método anticonceptivo recomendado	<u>Reversible</u> - DIU de cobre/DIU levonorgestrel (efecto hormonal local). El 1º más efectivo. - Acetato de medroxiprogesterona im c/10 semanas. SE debe añadir método anticonceptivo adicional de barrera/DIU. *EA: osteoporosis aumento de peso, depresión e hirsutismo. - Anticonceptivos de barrera: no se recomienda su uso aislado. - Doble método anticonceptivo: AH+método de barrera/DIU. - No se recomienda sólo AH (oral, parche o anillo vaginal). Evitar anticonceptivos que sólo contienen progestina ("minipíldora", implantes). No hay evidencia en cuanto al incremento de etinilestradiol en 50 mcg. <u>Irreversible</u> - Ligadura de trompas.	Los empleados con MAC inductores + AH (aunque no se recomienda su uso aislado). Vigilar control de crisis con AH combinados, etinilestradiol puede aumentar su frecuencia e inducir el metabolismo de ciertos MAC.

La "píldora del día después" puede ver reducida su eficacia con el uso de MAC inductores por lo que se recomienda la inserción de DIU de cobre como método anticonceptivo de emergencia.

Evidencias	Nivel
El DIU es el método anticonceptivo con mayor efectividad en MCE	IV
Los anticonceptivos con estrógenos inducen el metabolismo de los MAC que emplean la vía de la glucuronidación	III
La tasa de fallo de la AH en MCE es superior respecto a la población general fundamentalmente con el uso de MAC inductores	II-III

Pregunta 25.5 -¿Qué consecuencias en términos de salud materno-fetal pueden ocurrir durante el embarazo debido a la epilepsia o al empleo de MAC?

La mayoría de MCE tendrán un embarazo y parto sin incidencias y el 90% de niños nacidos de MCE están sanos, no obstante, algunos estudios han descrito que las MCE en tratamiento con MAC tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas y la mortalidad materna es más elevada. Durante esta etapa se plantean algunas dificultades como el potencial riesgo teratógico de los MAC, así como las alteraciones cognitivas-conductuales que pueden provocar en la descendencia, cambios en el control de crisis, complicaciones durante la gestación-parto-puerperio y dudas acerca de la seguridad de la lactancia materna (Tabla 3) [5,16-21].

Tabla 3. Complicaciones materno-fetales durante el embarazo en MCE.

Maternas	Preeclampsia	VPA y primiparidad aumenta el riesgo.
	Mortalidad	10 veces superior en MCE (79% SUDEP).
	Control de CE	- El factor más importante es libertad de crisis previa a la concepción [18-19]. - Vigilar descenso en concentración de MAC: 40-70% (LTG, LEV, OXC), 30-60% (PB, PH, TPM, ZNS), 10-20% (CBZ, VPA) [19]. Riesgo de crisis si descenso por debajo de 35% [16]. - 1-2% MCE presenta CE durante el parto. Tratamiento de rescate de acción rápida: BZD
	Cesárea	Más frecuente (no estadísticamente significativo) [17].
	Otras	Diabetes gestacional (> si politerapia), hipertensión gestacional, síndrome metabólico [17]
Fetales	Aborto espontáneo	0.5-39.2%
	Parto pretérmino	6.1-10.1% (6 veces más frecuente en MCE). Mayor riesgo si exposición a MAC y crisis 6 meses antes de la concepción [16-17]
	MCM	- Aumento RR 2-3 en MCE expuestas a MAC en el 1º trimestre. FR: tipo de MAC, dosis-dependiente, politerapia (riesgo x5.9, principalmente biterapia que incluya VPA o TPM) [16]. - MCM mayor prevalencia: VPA (defectos del tubo neural e hipospadias), PB (malformaciones cardíacas) y TPM (labio leporino y paladar hendido) [19]. - Otros factores: dosis bajas de folato, bajo nivel educacional materno y malformaciones en embarazo previo.
	PEG	- Fetus expuestos a MAC (>TPM, PB y ZNS en monoterapia) [20]
	Alteraciones cognitivas y del neurodesarrollo	- Cociente intelectual (CI) inferior, relacionado con CEGTC en el embarazo, CI bajo materno y MAC [16] aunque LTG, LEV, OXC o PHT no afectan significativamente a CI [19]. - Trastorno del espectro autista, TDAH, dificultades en el aprendizaje: >VPA (dosis-dependiente) y TPM [5, 21]

CE: crisis epiléptica; CEGTC: crisis tónico-clónica; FR: factores de riesgo; MCE: mujer con epilepsia; MCM: malformaciones congénitas mayores; PEG: pequeño para la edad gestacional.

Recientemente, el estudio MONEAD (*Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) sobre MCE no encontró diferencias significativas entre este grupo comparado con mujeres embarazadas sin epilepsia para parto pretérmino, APGAR a los 5 minutos <6, MCM, ingreso en Unidad de cuidados intensivos neonatal y PEG. Estos hallazgos se relacionan con la tendencia al cambio de prescripción de MAC siendo más frecuente actualmente el uso de LEV o LTG [18].

Los MAC que se asocian con menor riesgo de MCM son LTG, LEV y OXC.

Respecto al empleo de otras terapias durante el embarazo, la neuroestimulación (estimulador del nervio vago, estimulación cerebral profunda y neuroestimulación receptiva) parece segura, aunque hay poca evidencia y se necesita más investigación y la dieta cetogénica está contraindicada [6].

Evidencias	Nivel
Las MCE en tratamiento con MAC tienen mayor riesgo de complicaciones materno-fetales	II
El factor más importante respecto al control de crisis durante el embarazo es la libertad de crisis en el periodo preconcepcional	II
LEV y LTG presentan bajo riesgo de malformaciones fetales	II
VPA es el MAC que comporta mayor riesgo de MCM y de trastornos cognitivos y del neurodesarrollo. Tiene un efecto dosis dependiente, aunque una dosis baja no está exenta de producir alteraciones	II
VPA y TPM se asocian a mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino, de disminución del coeficiente intelectual y de trastorno del espectro autista	II

Pregunta 25.6 -¿Qué consideraciones requiere una mujer con epilepsia durante la planificación gestacional, el embarazo, parto y puerperio?

En función del momento gestacional se recomiendan las siguientes intervenciones (Tabla 4):

Tabla 4. Intervenciones en las distintas etapas del embarazo en MCE.

Planificación gestacional	- Información general sobre deseo gestacional a toda MCE en edad fértil. - Revisar historia clínica, tipo de epilepsia y tratamiento actual. - Priorizar el uso de monoterapia a la menor dosis efectiva. Valorar perfil de seguridad de MAC y plantear cambios preferiblemente con un año de antelación. - Control de crisis: se recomienda la libertad de crisis de 9-12 meses previos a la concepción. - Determinar niveles de MAC preconcepcionales. - Suplementación con ácido fólico (al menos 0.4mg/día) los 3 meses previos a la concepción.
Embarazo y parto	- Continuar con suplementación de ácido fólico 0.4mg/día. - Controles obstétricos protocolizados de alto riesgo (ecográficos y de crecimiento fetal). - Garantizar adecuada ingesta oral, precaución con hiperémesis gravídica. - Monitorización estrecha de niveles de MAC en función del control de crisis y EA. Control mensual: LTG, LEV, PB, PHT, OXC, GBP, ZNS y TPM (evitar disminución de > 35%). - El diagnóstico de epilepsia no es una indicación de cesárea programada.
Puerperio	- Objetivo de dosis de MAC pregestacional. Monitorización estrecha, evitar sobredosificación y posibles EA. ** - Se recomienda dosis ligeramente superior de MAC por riesgo de aumento de crisis: privación de sueño, fatiga/estrés, falta de adherencia a tratamiento... - Valorar trastorno del ánimo e iniciar tratamiento si es necesario. - Evaluar preferencias de lactancia, dar recomendaciones de cuidado del menor (evitar uso de cambiador, compañía durante el baño, no realizar colecho si crisis nocturnas...).

EA: efectos adversos. **Disminuir dosis de LTG en el 3º día postparto y progresivamente en 3 semanas. En caso de LEV volver a niveles basales en 2-3 semanas [20-21].

La suplementación con ácido fólico preconcepcional y durante el 1er trimestre ha demostrado reducir el riesgo de malformaciones congénitas y TEA en población general. Dos revisiones recientes no han encontrado evidencia que respalde la suplementación de ácido fólico para la prevención de MCM relacionada con MAC en MCE, sin embargo, sí se encontró un efecto positivo sobre el neurodesarrollo y la conducta de hijos de MCE con dosis mínima de 0,4 mg/día [22-25].

Recientemente, *Vegrim et al* mostraron que la suplementación con 1mg o más de ácido fólico al día se asociaba a un riesgo de 2,7 de cáncer en la infancia en hijos de MCE [26].

Raghavan et al encontraron que una concentración muy alta de folato en sangre materna al nacimiento (≥ 60.3 nmol/L) se asociaba también con un riesgo de 2,5 de desarrollar TEA [27].

Teniendo en cuenta todos estos estudios la última recomendación de la Academia Americana de Neurología es dar al menos 0,4 mg de suplementos de ácido fólico al día, antes de la concepción y durante el embarazo, a cualquier MCE que toma MAC para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural y mejorar el desarrollo neurológico de su descendencia [23].

Evidencias	Nivel
Se recomienda suplementación con ácido fólico al menos 0.4 mg/día los 3 meses previos a la concepción y durante el embarazo	IV
Se recomienda el control de crisis de 9-12 meses previos a la concepción y priorizar el uso de monoterapia a la menor dosis efectiva en MCE con deseo gestacional	IV

Pregunta 25.7 -¿Qué interacciones tienen los MAC sobre la lactancia materna en mujeres con epilepsia?

Actualmente la recomendación para la población general es mantener lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y continuarla combinada con alimentación complementaria hasta el año de vida por múltiples beneficios sobre la salud materno-infantil.

En el trabajo de Yan et al, categorizan los MAC atendiendo a su seguridad en la lactancia en cinco grados (L1-L5) de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas, capacidad metabólica y otros factores, resultando la siguiente clasificación (Tabla 5) [28].

Tabla 5. Clasificación de MAC en cuanto a su seguridad durante la lactancia.

Grado L1: Medicamento que ha sido tomado por un gran número de madres lactantes sin que se haya observado aumento de EA	No hay descritos
Grado L2: estudiados en un número limitado de mujeres en periodo de lactancia y no aumenta los EA en los lactantes	PHT, CBZ, LTG, LEV, GBP
Grado L3: sin estudios controlados en mujeres en período de lactancia; es posible que se produzcan EA en los lactantes o con estudios controlados y EA mínimos	OXC, TPM, PGB, LCM
Grado L4: con evidencia de riesgo para el lactante o la producción de leche materna pero los beneficios de su uso en madres lactantes pueden ser aceptables	ESM, ZNS, PRM, VPA, PB, CLB, CZP
Grado L5: existe un riesgo significativo y documentado para el bebé por lo que está contraindicado en mujeres que están amamantando	No hay descritos.
Sin evidencia consistente para recomendar su uso durante la lactancia	STP, PER, BRV, CBD, ESL, RFM

No obstante, se recomienda siempre consultar recursos como <https://www.e-lactancia.org/> para verificar la seguridad de determinado tratamiento en madres lactantes.

Evidencia	Nivel
LTG y LEV podrían emplearse durante la lactancia en MCE sin incrementar los efectos adversos en el lactante	III-IV

Pregunta 25.8 -¿Qué repercusión tiene la epilepsia y los MAC durante la perimenopausia y menopausia?

Las MCE tienen una tasa mayor de menopausia precoz con respecto a la población general y se relaciona significativamente con la alta frecuencia de crisis [7]. *Carvalho et al* realizaron una revisión sistemática sobre la terapia hormonal sustitutiva (THS) en MCE menopáusicas y su efecto sobre el control de crisis siendo la evidencia disponible escasa y contradictoria. Dentro de esta revisión se incluye un ensayo clínico aleatorizado que mostró un incremento de crisis dosis dependiente [29].

En general, las mujeres tienen un riesgo cuatro veces mayor que los hombres de tener osteoporosis. En MCE además los MAC inductores pueden actuar sobre la enzima P450 y acelerar el metabolismo de la vitamina D resultando en una pérdida de hueso significativa. Como medidas preventivas frente a la osteoporosis se recomienda la práctica de ejercicio físico, una alimentación adecuada y la ingesta de calcio y vitamina D, así como la realización de controles periódicos de densidad ósea [6].

Evidencia	Nivel
La THS puede incrementar el número de crisis en MCE menopáusicas	II

<

>

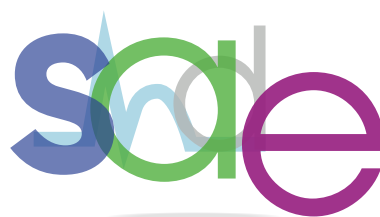
Recomendaciones	Grado
En las MCE se debe investigar sistemáticamente la presencia de disfunción sexual y reproductiva, descartar causas médicas y psicológicas y valorar el uso de MAC no inductores	B
Las mujeres con epilepsia catamenial pueden beneficiarse del tratamiento con progesterona oral y CLB cíclicos	C
Evitar el uso combinado de anticonceptivos hormonales y MAC inductores	B
En MCE se priorizará el uso de DIU como método anticonceptivo más efectivo o el empleo de un sistema doble de anticoncepción (AH+ método de barrera/DIU)	R-SAdE
Monitorizar los niveles de MAC que emplean la vía de la glucuronidación durante y tras el tratamiento con AH combinados	B
A las MCE en edad fértil se le debe recomendar el MAC que optimice el control de su epilepsia teniendo en cuenta cada etapa reproductiva. El uso de LTG≤300mg, LEV u OXC, si son apropiadas para el tipo de epilepsia, reduce el riesgo de MCM en su descendencia	B
Las MCE con deseo gestacional precisan una atención especializada multidisciplinar. Se aconseja la libertad de crisis un año previo a la concepción, la monitorización estrecha y ajuste de MAC intentando mantener sus concentraciones séricas al menos en un 65%, individualizar el tipo de parto y la elección de lactancia materna	R-SAdE
Los 3 meses previos a la concepción y durante el embarazo se recomienda la suplementación con ácido fólico al menos de 0.4mg/día para disminuir el riesgo de MCM y posiblemente mejorar el neurodesarrollo de la descendencia	B
Se debe evitar el uso de VPA, TPM y PB en embarazos para minimizar el riesgo de MCM	A
Se debe evitar el uso de VPA y TPM en embarazos por aumento del riesgo de retraso de crecimiento intrauterino	B
Se debe evitar el uso de VPA en embarazos por aumento del riesgo de disminución del coeficiente intelectual y de aparición de trastorno del espectro autista	A
Se debe aconsejar la lactancia materna en MCE con MAC, aunque la decisión debe ser individualizada	R-SAdE
LTG y LEV podrían emplearse durante la lactancia en MCE sin incrementar los efectos adversos en el lactante	C
Evitar el uso de inductores enzimáticos en mujeres postmenopáusicas por el riesgo incrementado de osteoporosis	R-SAdE
En caso de THS informar de la posibilidad de aumento de la frecuencia de CE	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Taubøll E, Isojärvi JIT, Herzog AG. The interactions between reproductive hormones and epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2021;182:155-174. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00011-3.
2. Pennell PB, French JA, Harden CL, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol* 2018;75(8):962-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0646.
3. MacEachern DB, Mandle HB, Herzog AG. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsia* 2019; 60:10984-92. Doi:10.1111/epi.16311.
4. Larsen MD, Jølvig LR, Fedder J, et al. The efficacy of assisted reproductive treatment in women with epilepsy. *Reprod Biomed Online*. 2020 Dec;41(6):1015-1022. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.019.
5. McNulty ML. Gender Issues in Epileptic Patients. *Neurol Clin*. 2023 May;41(2):249-263. doi: 10.1016/j.ncl.2022.10.003.
6. Hopling L, Kyriakopoulos P, Bui E. Sex and gender differences in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*. 2022;164:235-276. doi: 10.1016/bs.irn.2022.06.012.
7. Bui E. Women's Issues in Epilepsy. *Contin Minneap Minn* 2022;28(2):399-427. doi: 10.1212/CON.0000000000001126.
8. Nucera B, Rinaldi F, Dono F, et al. Progesterone and its derivatives for the treatment of catamenial epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2023 jul; 109:52-59. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.004.
9. Maguire MJ, Nevitt SJ. Treatments for seizures in catamenial (menstrual-related) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 16;9(9):CD013225. doi: 10.1002/14651858.CD013225.
10. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD et al; Progesterone Trial Study Group. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2012 jun 12;78(24):1959-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e1f9.
11. Najafi M, Sadeghi MM, Mehvari J, et al. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res* 2013; 2:8. doi.org/10.4103/2277-9175.107974.
12. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, et al. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019;18(5):481-91. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30495-2.
13. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88(8):728-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000003637.
14. King A, Gerard EE. Contraception, Fecundity and Pregnancy in Women with Epilepsy: An Update on Recent Literature. *Curr Opin Neurol*. 2022 Apr 1;35(2): 161-168. doi: 10.1097/WCO.0000000000001039.
15. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015 May;28: 66-70. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.006.
16. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy Continuum (Minneap Minn). 2022 feb 1;28(1):34-54. doi: 10.1212/CON.0000000000001056.
17. Demiral GZ, Akin SB, Günday OK, et al. Maternal and fetal outcomes of antiepileptic treatments during pregnancy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*. 2024 Sep; 158:109937. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109937.
18. Van Marter LJ, Pennell PB, Brown C, et al. Neonatal Outcomes in the MONEAD Study of Pregnant Women with Epilepsy. *J Pediatr X* 2021; 7:100073. doi: 10.1016/j.jympdx.2021.100073.
19. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105. PMID: 31782407.
20. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017;82(3):457-65. doi: 10.1002/ana.25031.

21. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, et al. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1): e186606. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6606.
22. Peng A, Zhou U, Liu Z, et al. Periconceptional folic acid supplementation for women with epilepsy: A systematic review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2024 Dec: 161:110064 doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110064.
23. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, et al. Teratogenesis, perinatal, and neurodevelopmental outcomes after in utero exposure to antiseizure medication: Practice guideline from the AAN, AES, and SMFM. *Neurology* 2024;102: e209279. doi: 10.1212/WNL.0000000000209279.
24. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018 feb 1;75(2): 160-168.doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3897.
25. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244–52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
26. Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, et al. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurol* 2022; 79:1130–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2977.
27. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and Vitamin B 12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018; 32:100–11. doi: 10.1111/ppe.12414.
28. Yan R, Tuo J, Tai Z, et al. Management of anti-seizure medications in lactating women with epilepsy. *Front Neurol*. 2022 nov 17;13:1005890. doi: 10.3389/fneur.2022.1005890.
29. Carvalho V, Colonna I, Curia G et al; Gender and Diversity Issues in Neurology Task Force of the European Academy of Neurology. Sex steroid hormones and epilepsy: Effects of hormonal replacement therapy on seizure frequency of postmenopausal women with epilepsy. A systematic review. *Eur J Neurol*. 2023 Sep;30(9):2884-2898. doi: 10.1111/ene.15916.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

26

Tratamiento con medicamentos anticrisis en pacientes con otras enfermedades.

AUTORES:

- *Luis Redondo Vergé*
- *Francisco M. Cañadillas Hidalgo*

REVISOR:

- *Jesús Ruiz Giménez*

Introducción

Un gran porcentaje de los pacientes con epilepsia sufren otros problemas de salud coincidentes. En estos casos el tratamiento de la epilepsia debe realizarse teniendo en cuenta el impacto que los medicamentos anticrisis (MAC) pueden tener en la enfermedad concomitante. También hay que valorar la influencia que dicho proceso y su terapia puedan tener sobre la eficacia y seguridad de los MAC, así como su repercusión en el control de la epilepsia. Como hasta el momento no ha habido una investigación sistemática que se ocupe de esta eventualidad, el nivel de evidencia del tratamiento que deben recibir estos pacientes en cada caso, es bajo. La (Tabla 26.1) es un resumen de los MAC que consideramos más apropiados en cada patología analizada.

Tabla 26.1 Resumen general de MAC más recomendables según comorbilidad.

	MAC INDICADOS	CON PRECAUCIÓN	DESACONSEJADOS
CEFALEAS	VER EN TABLA 26.2		
TUMORES SNC	LEV, LCM, VPA	PER, LTG, TPM, ZNS, PHT	PB, PRM, CBZ
ICTUS	LTG, LEV, LCM	ESL, GBP, PGB, ZNS	BZD, PB, PHT, CBZ
CARDIOPATÍAS	LEV, PER	TPM, ZNS, VPA	LTG, PHT, CBZ, OXC, ESL, GBP, PGB, LCM, FFA, CNB
NEUMOPATÍAS	LEV, LCM	GBP, PGB, LTG, TPM, ZNS	BZD, PB, PHT (en especial parenterales)
HEPATOPATÍAS	LEV, LCM, TPM, BRV	GBP, PGB, OXC, ESL, PER, ZNS	CBD, VPA, LTG, CNB
Tx HEPÁTICO	LEV, LCM	BRV, GBP, PGB, TPM	CBD, VPA, CNB
INSUFICIENCIA RENAL	CBZ, VPA, BZD	ESM, LTG, PHT, PER	LEV, LCM
Tx RENAL	BZD, LTG VPA	LTG, BZD	
Tx MÉDULA ÓSEA	LEV, LCM, LTG	GBP, PGB, TPM	CBZ, OXC, PB, VPA

Tabla 26.1(cont.)

	MAC INDICADOS	CON PRECAUCIÓN	DESACONSEJADOS
HIPOTIROIDISMO	LEV, LTG	BZD, GBP, PGB, ZNS	CBZ, PB, PHT
OSTEOPOROSIS	LEV, LTG, LCM	BRV, PER, PGB	CBZ, PB, PHT, VPA
OBESIDAD	TPM, ZNS	LEV, LCM LTG, FBM	CBZ, BZD, PGB, GBP, VPA,
VIH/SIDA (con TARGA)	LEV, LCM	BRV, GBP, PGB, LTG, TPM	CBZ, PHT, PB, PRM
DETERIORO COGNITIVO	LEV, LTG	BRV, ESL, LCM, PER	BZD, PB, PHT, TPM, ZNS
SARS-CoV-2 (con TRATAMIENTO)	LEV, LCM	BRV, LTG, GBP, PGB, ZNS, TPM	CBZ, OXC, ESL, CNB, CBD, PHT, PB, PRM

Pregunta 26.1.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con cefaleas?

En el tratamiento de individuos en los que coinciden cefaleas primarias y epilepsia deberemos observar los siguientes puntos:

- Utilizar MAC con demostrada eficacia en ciertos tipos de cefaleas (Tabla 26.2)
- Valorar las interacciones entre los diferentes MAC y las medicaciones profilácticas y sintomáticas de uso habitual en cefaleas (**Tabla 26.3**).
- Reconocer la cefalea como efecto secundario de los MAC, entre los que destacan por su frecuencia: CBZ, ESL, ESM, LCM, LTG, PHT, LEV, CNB y aquellas que debutan tras resección quirúrgica del foco epiléptico [1].
- Reconocer las cefaleas atribuidas a crisis epilépticas (CE) (preictal, ictal y postictal).

En referencia a nuevos antimigrañosos, los gepantes en general son sustratos del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo glicoproteína P (P-gp) por lo que pueden verse modificados o modificar en teoría a los MAC inductores o inhibidores enzimáticos y los relacionados con la glicoproteína P-gp. No disponemos de información sobre los ditanes. No hay descritas interacciones con los Ac monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Tabla 26.2 MAC en cefaleas primarias.

CEFALEA	MAC
MIGRAÑA EPISÓDICA	TPM, VPA (I-A) CBZ, LEV (II-B) GBP (sin evidencia), LCM (IV-U) ZNS (III-C)
MIGRAÑA CRÓNICA	TPM (I-A), VPA (II-B) LEV, PGB, ZNS (IV-C)
AURA MIGRAÑOSA	LTG
CRISIS MIGRAÑA	Estimulación vagal no invasiva (eficaz en ataque de migraña, no como profilaxis [5,6] (IV-U)
MIGRAÑA CEFALEAS PERI-ICTALES [7]	PER (teórico por su efecto inhibidor de la liberación del péptido del gen relacionado con calcitonina (CGRP)
MIGRAÑA	CBD (un trial en marcha en migraña) [8,9]
CEFALEA EN RACIMOS	TPM y ZNS (II-B), VPA y GBP (IV-C)
HEMICRANEA CRÓNICA PAROXÍSTICA	TPM (IV-C)
HEMICRANEA CONTINUA	TPM, GBP (IV-C)
SUNCT/SUNA	LTG (IV- C), TPM* (IV-C), GBP, PGB, OXC, ZNS, PHT endovenoso *ineficaz en SUNA
NEURALGIA DEL TRIGÉMINO	CBZ (I-A), OXC (IV-C), LTG (II-B), PGB, GBP, ESL, LCM (IV-C)
OTRAS CEFALEAS	2ª o 3ª línea
- DE LA TOS	TPM
- PUNZANTE PRIMARIA	GBP
- NUMULAR	GBP, PGB, TPM, LTG
- HÍPNICA	TPM
- PERSISTENTE DE NOVO (fenotipo migrañoso)	TPM
- NEUROPATÍA OFTALMOPLÉJICA DOLOROSA RECURRENTE	TPM

(Algunos datos son obtenidos de la guía práctica de cefaleas SANCE 2021 y recomendaciones terapéuticas SAN 2020)

Tabla 26.3 Interacciones.

	CBZ	PHT	PB	VPA	TPM	OXC
AAS		↑ (FL)		↑(FL)		
PARACETAMOL	↓	↓	↓			
METAMIZOL				↓		
IBUPROFENO		↑				
NAPROXENO		↓		↓		
NARCOTICOS	↓	↓	↓			
VERAPAMILO	↑ ↓	↑ ↓	↓			↓
PAROXETINA	↓↓	↓	↓			
SUMATRIPTAN					↑ ↓	
AMITRIPTILINA	↓	↓	↓	↑		
FLUNARIZINA	↓					
PROPANOLOL	↓	↓	↓			

Flechas en la izquierda: efecto en MAC // Flechas en la derecha: efecto en medicación de cefaleas. FL: fracción libre

Evidencias	Nivel
Preventivo en migraña episódica: TPM, VPA (efectos teratogénicos)	I
Preventivo en migraña episódica: CBZ y LEV (II), ZNS (III)	II-III
Aura migrañosa típica sin cefalea: LTG	IV
Migraña crónica: TPM (I), VPA (II)	I y II
Cefalea en racimos: TPM, ZNS	III
SUNCT y SUNA: LTG	IV
SUNCT: TPM	IV
Neuralgia del trigémino: CBZ (I), OXC (III), LTG (III)	I y III

Pregunta 26.2.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con tumor del SNC?

En pacientes con tumores cerebrales que no han tenido CE, no hay evidencia suficiente para respaldar el uso profiláctico de MAC, aunque sean sometidos a cirugía [2].

No obstante, un MA de 4 ECA muestra que la profilaxis con MAC, reduce significativamente las CE postoperatorias tempranas, pero no la incidencia de combinadas a corto y largo plazo [3]. En un retrospectivo con 679 craneotomías, se presentan CE postoperatorias tempranas en un 6,1% de casos de las intervenciones supratentoriales de las cuales el 34,6% tendrán CE recurrentes en el plazo de 1 año [4]. Estas cifras junto al mejor perfil de los nuevos MAC, justifica la decisión de estos autores de instaurar LEV tras una única CE perioperatoria y como profiláctico en pacientes vulnerables de alto riesgo de CE [4]. En este contexto, el LEV ha demostrado en un MA ser más eficaz y con menos efectos adversos que PHT y VPA [5]. En la práctica diaria más del 70% de los neurocirujanos encuestados, prescriben MAC de rutina preoperatorios, LEV en el 82,9% de casos y los retira en un plazo de 6 meses en los pacientes libres de CE [6].

Debido a la falta de ensayos prospectivos aleatorizados en epilepsia relacionada con tumor cerebral (ERT), actualmente se aplican acorde con recomendaciones generales para las epilepsias focales con respecto al inicio de MAC. Escogemos racionalmente, un MAC eficaz en CE focales, sin metabolismo hepático ni inducción enzimática, para evitar interacciones con la terapia oncológica, con bajo potencial de generar lesiones cutáneas graves con la radioterapia y con formulación para uso endovenoso, característica esta necesaria para un inicio de acción rápido, manejo de estado epiléptico o imposibilidad de vía oral. Este perfil lo poseen LEV, VPA, LCM y BRV.

El LEV para tratamiento crónico es hoy el MAC de primera elección por su seguridad, amplio espectro de eficacia y características farmacocinéticas. Al poder asociarse con EA psiquiátricos y conductuales, se advierte de no prescribirlo en pacientes con comorbilidades psiquiátricas [7] y hacerlo con precaución en tumores frontales. Para esos casos, el BRV puede ser una alternativa por su farmacocinética comparable pero con menos efectos adversos psiquiátricos [7]. Otros estabilizadores del humor para estos casos son LTG y VPA.

El VPA, se considera de segunda o tercera opción por sus EA que incluyen, entre otros, trombocitopenia y disfunción plaquetaria y por ser un inhibidor del CYP450 que conduce a interacciones farmacológicas y a una mayor toxicidad de agentes quimioterapéuticos como la procarbazona y el irinotecán [7]. Además en estudio observacional retrospectivo comparado con LEV en monoterapia para epilepsia por glioma, se observó una mayor eficacia de LEV, con nivel de toxicidad similar [8]. Cuando, por fracaso de monoterapia, se requiere una terapia complementaria, una RS que analiza los resultados a 6 meses de 4 combinaciones de LEV con PHT, LCM, PER y VPA, mostrando que las más efectivas fueron LEV + PHT y LEV + VPA [7]. Considerando que debemos de evitar inductores enzimáticos, entendemos que la terapia dual LEV + VPA, es la pertinente.

En un observacional retrospectivo que compara LCM con LTG en monoterapia o en asociación, tras fracaso de LEV y VPA en monoterapia, se determina que ambos MAC poseen eficacia similar pero la LTG arrastra el inconveniente de una titulación lenta y la posibilidad de reacciones cutáneas inmunológicas graves [9].

El PER, en estudio multicéntrico prospectivo observacional alcanza una tasa de respuesta $\geq 50\%$ en el 90,4% de casos a los 12 meses, con un 33,3% de pacientes libres de crisis. Los pacientes con mutación IDH1 y con metilación MGMT parecieron responder mejor al tratamiento [10], El PER tiene el inconveniente de su lento escalado de dosis y la ventaja de formulación para uso endovenoso, aún no disponible en nuestro medio.

No hay ECA que orienten sobre la elección de MAC en pacientes con metástasis cerebrales, de manera que su manejo no difiere del de tumores cerebrales primarios.

Evidencias	Nivel
En pacientes con tumores cerebrales debe iniciarse tratamiento con MAC tras una primera CE	I
Evitar MAC inductores enzimáticos por sus interacciones con citostáticos	IV
LEV es considerado MAC de 1ª línea en monoterapia o en asociación en CE asociadas a tumor cerebral, salvo enfermedad psiquiátrica	IV
VPA es considerado de 2ª línea en monoterapia o en asociación	IV
En biterapia LEV + VPA es la más efectiva	III
LCM en asociación es eficaz en CE asociadas a tumor cerebral tras fracaso de monoterapia LEV y VPA	IV

Pregunta 26.3.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con ictus?

Pese a que no se dispone de ensayos controlados con la potencia adecuada en crisis agudas sintomáticas (CAS) o crisis remotas sintomáticas (CRS), no se recomienda profilaxis primaria en ninguno de los casos, según las guías al respecto [11].

Las evidencias de que disponemos en apoyo de MAC concretos son limitadas y de baja calidad. Con un enfoque pragmático elegiremos MAC con eficacia en crisis focales con o sin evolución a bilateral tónico-clónicas, en monoterapia, comenzando con dosis bajas y escalando lentamente. Muchos pacientes con epilepsia posterior a un ACV responderán a dosis inferiores a las estándar [12]. El tratamiento debe adaptarse a cada individuo, teniendo en cuenta que la mayoría tienen ≥ 65 , comorbilidades y polifarmacia. En la Tabla 26.4 se reflejan las precauciones a tener en cuenta en el manejo de MAC junto a medicaciones de uso común en patología cardiovascular.

Una RS con MA [13] que incluye 2 ECA, comparando LEV con CR-CBZ y LTG con CR-CBZ, en análisis directo LEV y LTG son igual de eficaces pero mejor tolerados que CR-CBZ. En el análisis indirecto LEV y LTG son igual de eficaces pero LEV tuvo más efectos adversos (33% vs 6%). LCM vía parenteral es un potencial seguro en estado epiléptico no convulsivo, que en un prospectivo se encontró en un 4% de ACV isquémicos agudos [14].

Recomendamos LEV, LTG y LCM para pacientes con epilepsia vascular, a pesar del riesgo de trastornos psiquiátricos con LEV y de insomnio en ancianos con LTG.



Tabla 26.4 Precauciones en el manejo de MAC junto a medicaciones de uso común en patología cardiovascular (relación no exhaustiva modificada).

Antiagregantes	• Salicilatos aumentan la fracción libre de VPA y PHT • Ticlopidina aumenta los niveles de PHT y CBZ
Antiarrítmicos	• Los MAC inductores enzimáticos* aumentan el metabolismo de los antiarrítmicos y puede ser necesario aumentar sus dosis • DILTIAZEM Y VERAPAMIL aumentan los niveles de CBZ. • AMIODARONA aumenta los niveles de PHT
Antihipertensivos	• Los MAC inductores enzimáticos* aumentan el metabolismo de beta-bloqueantes y de las DIHIDROPIRIDINAS ANTAGONISTAS DEL CALCIO • PHT reduce hasta un 63% el metabolito activo de LOSARTÁN • VPA aumenta un 50 % los niveles de NIMODIPINO
Anticoagulantes orales (AVK y ACOD)	• Los MAC inductores enzimáticos* disminuyen el efecto anticoagulante de los AVK clásicos y los ACOD • Interacción compleja con PHT: PHT aumenta el efecto de AVK al inicio y luego lo disminuye. Los AVK pueden aumentar los niveles de PHT. Es necesario ajustar las dosis de ambos si se usan juntos • CBZ, OXC, LEV, PB, PHT, VPA y TPM pueden disminuir el efecto de los ACOD
Diuréticos	• PHT disminuye la respuesta diurética a FUROSEMIDA • PHT reduce en un 50% la concentración sérica de AMIODARONA y esta aumenta concentración de PHT al doble • Usar con precaución asociado a CBZ, OXC y ESL por riesgo de hiponatremia
Digoxina	• PHT disminuye los niveles de DIGOXINA de forma significativa
Hipolipemiantes	• Los MAC inductores enzimáticos* en general, estimulan el metabolismo de estos fármacos

*Principales MAC inductores enzimáticos “de amplio espectro”: CBZ, PHT, PB y PRM

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa = **NACO:** nuevos anticoagulantes orales

Evidencias	Nivel
No hay indicación para instaurar MAC profiláctico primario CAS ni CRS	IV
Tras CRS en indicado MAC a largo plazo	III
Evitar MAC inductores enzimáticos por sus interacciones con medicación de comorbilidad vascular y aumento de factores de riesgo vascular	III
LEV, LTG y LCM son de elección	IV

Pregunta 26.4.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con cardiopatía?

Ciertos MAC pueden acelerar la enfermedad cardíaca mediante su acción sobre los lípidos plasmáticos y otros factores de riesgo vascular (Tabla 26.5), y algunos también aumentando la posibilidad de arritmias ventriculares potencialmente mortales como resultado del bloqueo de los canales del sodio [15], como son: CBZ, OXC, ESL, PHT, LTG, CNB LCM y RUF, en especial a dosis altas o en combinación con otros fármacos bloqueantes de dichos canales [16].

En la Tabla 26.6 se relacionan los efectos de los MAC en ECG. Un prospectivo de cohortes señala que el peligro de arritmias persiste a largo plazo con CBZ y VPA y sugiere control ECG periódicos [17].

La PGB y GBP incrementan el riesgo a desarrollar insuficiencia cardíaca. La FFA se ha asociado con valvulopatía aórtica o mitral e hipertensión pulmonar, utilizada como anorexígeno y, aunque en epilepsia las dosis utilizadas son inferiores (40-60 mg/día vs ≤ 26 mg/día), se precisan controles ecocardiográficos periódicos [18].

En situaciones que precisen aplicación de MAC endovenoso, no son adecuados PHT ni fosfenitoína (PE) por riesgo de arritmias e hipotensión arterial. Si es obligado su uso endovenoso en pacientes de más de 50 años o con cardiopatía conocida, la velocidad de perfusión no debe superar 10 mg/min PHT ni 50 mg/min PE, con monitorización electrocardiográfica y de tensión arterial. Igualmente la perfusión de LCM, incluso a dosis bajas, es peligrosa por aumentar frecuencia cardíaca y alargar intervalo PR pudiendo conducir a arritmias graves [19,20] Tanto LEV como VPA y BRV son buenas alternativas, al no haberse observado alteraciones del ritmo cardíaco ni hipotensión arterial.

Como MAC a largo plazo evitar inductores enzimáticos y MAC bloqueantes canales del sodio o que afecten al intervalo QT, siendo los recomendables LEV, BRV, TPM, ZNS y PER.

Tabla 26.5 Efectos de MAC sobre lípidos y otros factores de riesgo vascular.

MAC	LÍPIDOS	MARCADORES INFLAMATORIOS	↑ PESO, HIGADO GRASO (no alcohólico)
CNB	NA	NA	NO (↓)
CBZ	↑CT, LDL ↑↔HDL, ↔TG	↑PCR y HC	+
VPA	↑↔CT, LDL ↑↓HDL ↑TG	↑HC y PCR	+++ Sdr. metabólico
GBP/PGB			+
ESL	↑CT, LDL, HDL (menos que CBZ)	NA	±
LCM	SCS	-	-
LTG	SCS	↑ PCR	-
LEV	SCS	↑HC	-
OXC	↑CT, TG, HDL	↑HC	±
PER	NA	NA	+I
PB	↑CT y LDL	-	-
PHT	↑CT, TG, LDL y HDL	↑HC y PCR	±
TPM	↓HDL'	↑HC	NO (↓)
ZNS	SCS	NA	NO (↓)

CT: colesterol total, LDL: perfil lípidos baja densidad, HDL: perfil lípidos alta densidad, TG: triglicéridos, HC: homocisteína, SCS: sin cambios clínicos significativos, NA: sin datos disponibles

Tabla 26.6: Efectos de los MAC en ECG.

Pueden prolongar intervalo PR	PHT, CBZ, ESL, LCM, LTG, PGB
Pueden acortar interval QT	CNB, LTG, PRM, RUF
Pueden prolongar intervalo QT	LCM, CBZ, LEV, PB, PHT, PGB
Sin efecto en la conducción	BRV, CBD, CLB, CNZ, ESM, FBM, FFA, GBP, OXC, PER, STP, TPM, VPA, ZNS

Evidencias	Nivel
PHT, PB y LCM vía parenteral deben evitarse por riesgo de arritmias e hipotensión arterial	III
LEV y VPA pueden utilizarse vía parenteral al no producir alteraciones hemodinámicas	III
Evitar MAC inductores enzimáticos y bloqueantes de canales del sodio en pacientes con cardiopatías	III
Realizar ECG al inicio y periódicamente cuando se utilicen MAC con riesgo de desarrollar arritmias cardíacas	IV

Pregunta 26.5 - ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades respiratorias?

El uso de BZD, barbitúricos y PHT por vía parenteral puede producir depresión respiratoria en pacientes con insuficiencia respiratoria. Alternativas seguras y eficaces parenterales son VPA, LEV y LCM. En el tratamiento crónico debemos prescindir de BDZ que en niños incrementan la secreción bronquial y en adultos, junto a barbitúricos y opiáceos, favorecen apneas nocturnas.

Los pacientes con epilepsia y apnea obstructiva del sueño (AOS) muestran un deficiente control de las CE comparados con sus pares sin AOS. Una RS con MA demuestra que el tratamiento con presión positiva continua aérea, mejora dicho control de CE [21]. Hecho confirmado con posterioridad [22] Se ha demostrado un vínculo entre la hipoxia relacionada con AOS, y el riesgo a sufrir epilepsia años después. Dicho riesgo es dosis-dependiente, así una saturación de oxígeno < 80% se asoció con un riesgo 3,28 veces mayor de desarrollar epilepsia, durante un seguimiento medio de 20 años y 7,7 veces mayor si la SpO2 era de $\leq 75\%$ [23].

El VNS puede tener un impacto negativo en pacientes con epilepsia y AOS. En una serie prospectiva de 23 adultos portadores de VNS, el 57,9% de ellos desarrolló AOS en grado leve a moderado y en un 50% que ya lo padecían, lo empeoró. Mejoran con CPAP, terapia postural y cambios de parámetros del VNS. El riesgo de aparición de AOS se reduce iniciando el VNS con una corriente de salida menor de 1,5 mA con una frecuencia de 20 Hz y un ancho de pulso de 250 μ s [24].

Evidencias	Nivel
Evitar BZD, PB y PHT, en especial parenteral	III
LEV y VPA pueden utilizarse vía parenteral	III
Tratamiento de AOS con CPAP mejora control de CE	IV

Pregunta 26.6 - ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en pacientes con insuficiencia hepática?

Los MAC pueden causar, a veces, lesiones hepáticas graves. En un análisis prospectivo de 1711 individuos con lesión hepática (definitiva, muy probable o probable) inducida por fármacos, un 3,9% estaban relacionados con MAC. La frecuencia de daño hepático por MAC ha descendido significativamente en los últimos 15 años, pasando del 8,5% al 2,6%, debido a la mayor utilización de MAC de 2ª y 3ª generación, menos hepatotóxicos [25].

Debido a la gran reserva hepática, su disfunción debe ser grave para causar alteraciones sustanciales en el metabolismo de los fármacos. No obstante la enfermedad hepática leve a moderada puede requerir ajustes de dosis. La estimación precisa de dichas modificaciones de los MAC puede resultar casi imposible al no existir un marcador endógeno fiable para calcular la depuración hepática. No obstante, una serie de valores plasmáticos son de utilidad en la práctica clínica para predecir la aparición de daño hepático grave: el aumento del nivel de ALT de ≥ 3 veces los límites superiores de lo normal y de los niveles de bilirrubina total de ≥ 2 veces los límites superiores de lo normal; un aumento del nivel de ALT de ≥ 5 veces los límites superiores de lo normal y un incremento del nivel de fosfatasa alcalina de ≥ 2 veces los límites superiores de lo normal [26].

En la insuficiencia hepática moderada-grave, los MAC con metabolismo primordialmente hepático, pueden ver aumentado su nivel plasmático alcanzando valores tóxicos, lo cual puede agravarse si la fracción libre del MAC está elevada por una hipoalbuminemia asociada. En la Tabla 26.7, se exponen las recomendaciones para su uso en pacientes con enfermedad hepática y los riesgos estimados de toxicidad.

Ante la necesidad de aplicación parenteral de MAC, deben evitarse PB por sedación y VPA y PHT por hepatotoxicidad y peligro de encefalopatía hepática. Las opciones más adecuadas endovenosas son LEV y LCM, por su eficacia y escasez de efectos adversos hepáticos. Ante síntomas psiquiátricos con LEV valorar su sustitución por BRV, conscientes de la falta de datos suficientes en esta eventualidad.

En el análisis prospectivo DILI (drug-induced liver injury) sobre hepatotoxicidad, los 66 MAC que generaron hepatopatía, fueron LTG (18), PHT (16), CBZ (11), VPA (10), GBP (4), TPM 2), ZNS (1), PGB (1) ESM (1), PB (1) y PP (1) [25]. Hay que puntualizar que la LTG era el MAC más utilizado y ninguno de sus casos falleció ni precisó trasplante de hígado. En 2175 casos de DILI se obtienen resultados similares [27]. Según estos datos, en terapia anticrisis epiléptica crónica, no son convenientes: LTG, VPA, PHT, CBZ. Los indicados han de carecer de metabolismo hepático y bajo grado de unión a proteínas. Recomendamos de 1ª línea LEV, BRV, LCM, TPM, GBP, PGB y de 2ª línea, OXC, ESL, ZNS y PER.

Porfiria aguda intermitente: La prevalencia de CE es del 3.7 a 5,1%. En esta enfermedad, la exposición a la mayoría de los MAC podría precipitar los ataques. Las opciones más seguras son LEV, GBP y VGB. Es excepcional requerir bromuros. Si se precisa vía parenteral: LEV y sulfato de magnesio [28].

Tabla 26.7 Recomendaciones de utilización de MAC en enfermedad hepática.

MAC*	MONITORIZACIÓN EN ENF. HEPÁTICA	HEPATO-TOXICIDAD	CAMBIOS EN ENF. HEPÁTICA LEVE a MODERADA (A y B)	RECOMENDACIONES EN ENF. HEPÁTICA GRAVE (C)
BRV	Clínico	No conocida	(A y B) ≥ 16 años: Iniciar con 25 mg/12 h. hasta un máximo de 75 mg/12 h.	(C) ≥16 años: inicio 25 mg/12 horas hasta un máximo de 75 mg/12 horas
CBZ	Nivel	Establecida	SRE	SRE
FBM	Clínico	Establecida	No utilizar	No utilizar
ESL	Clínico o nivel	Baja	SRE	SRE
GBP	Clínico	Baja	SRE	SRE
LCM	Clínico o nivel	Baja	Puede ↑ su nivel un 50-60% Máximo 300 mg/día	SRE
LTG	Nivel	Baja	Leve (A): Nada Moderada (B) Sin ascitis ↓ dosis un 25% y ajustar en base a clínica Moderada con ascitis. Reducción progresiva hasta un 50% y ajustar en base a clínica	Sin ascitis: reducir dosis inicial progresivamente un 25 % y ajustar en base a respuesta clínica Con ascitis: reducir dosis inicial progresivamente un 50% de la dosis inicial y ajustar en base a respuesta clínica
LEV	Clínico	Baja	Nada	Reducir la dosis en un 50%
OXC	Clínico o nivel	Baja	Nada	SRE
PER	Nivel	No conocida	(A): Máximo 6 mg/día (B): Máximo 4 mg/día	SRE
PB	Nivel	Baja	SRE	SRE
PHT	Nivel	Establecida	SRE	SRE
PGB	Clínico	Baja	SRE	SRE
TPM	Clínico	Baja	SRE	Reducir la dosis un 30%
VPA	Nivel	Establecida	SRE	No utilizar o suspender
ZNS	Clínico o nivel	Baja Establecida (< 2años en asociación)	SRE	SRE
CNB	Clínico	No conocida	Máximo 200 mg/día	No utilizar o suspender
CBD	Monitorizar transaminasa y bilirrubina	Sospechosa	Máximo 5 mg/kg/día	Máximo 2 mg/kg/día
FFA	Clínico	No conocida	SRE	0,2 mg/kg dos veces al día, con un máximo de 17 mg/día

SRE: Sin recomendación específica // MAC: En monoterapia

CNB [41], CBD [41], FFA [41]

Evidencias	Nivel
MAC con escaso metabolismo hepático y bajo grado de unión a proteínas son los indicados en insuficiencia hepática	IV
En emergencias con necesidad de aplicación endovenosa: LEV y LCM	III
Ante presencia de sintomatología psiquiátrica con LEV cabe sustituirlo por BRV	IV
Controles de función hepática son aconsejables ante disfunción hepática o con MAC con metabolismo primordialmente hepático	III

Pregunta 26.7.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia renal?

A la hora de elegir un MAC hay que tener presente algunos conceptos básicos: es necesario reducir la dosis si la excreción renal es superior al 30% del MAC o de su metabolito activo, en la IR existe una regulación a la baja del sistema citocromo P450 y, finalmente, en los MAC con alta unión a proteínas es preferible monitorizar los niveles séricos de fármaco libre [29]. Esto último ocurre con VPA, CBZ, CLB, PER, CBD, GNX, STP y PHT.

En la IR, los MAC menos recomendables son aquellos que se eliminan por vía renal por aumentar sus niveles plasmáticos (Tabla 26.8). Estos son: BRV, CNB, ESL, GBP, LCM, LEV, OXC, PB, PGB, TPM y ZNS (en general los fármacos “nuevos” con alguna notable excepción) [30]. No están contraindicados, pero sí es preciso el ajuste estrecho de sus dosis en función del aclaramiento de creatinina.

Los MAC más afectados por la hemodiálisis son aquellos más hidrosolubles, con menor unión a proteínas y menor volumen de distribución, es decir: ESM, GBP, LCM, LEV, PGB, TPM y ZNS (Tabla 26.8).

Además, los MAC pueden ser nefrotóxicos, ACZ, TPM y ZNS causan litiasis renal, CBZ, LTG, PHT, PB y VPA nefritis intersticial, tubulopatía de Fanconi el VPA, nefritis lúpica la ESM, DRESS la CBZ, LTG, PHT y PB, hiponatremia las carboxamidas y el VPA, hipopotasemia el LEV y edemas periféricos PGB y GBP [30].

Son fármacos recomendables en la IR y la hemodiálisis BZD, CBZ, ESM, PHT, LTG, PER, RFM y VPA (en general los más “clásicos” con alguna excepción). Estos MAC tienen una baja excreción renal y alta unión a proteínas plasmáticas. Por consiguiente, no es preciso un ajuste de dosis tras la diálisis. Sin embargo, la fracción libre de estos fármacos sí es dializable y puede estar incrementada en el caso de hipoproteinemia. En estos casos se recomienda la monitorización de la fracción libre y es posible que necesiten una dosis suplementaria tras la diálisis [31].

Tabla 26.8 Propiedades farmacocinéticas en enfermedad renal.

	Ajuste de dosis en IR	Ajuste de dosis en HD
BZD	No precisa	No precisa
BRV	eliminación renal No precisa ajuste	No precisa
CBZ	No precisa	No precisa
CNB	Eliminación renal Tto. No recomendado	No datos No recomendado
ESM	Eliminación renal dosis ¼ si I.R. grave	Se elimina por HD Dar tras HD
ESL	Eliminación renal dosis. Evitar si CC < 30%	Dar DS tras HD
GBP	Eliminación renal dosis en I. renal	Dar DS tras la HD
LCM	Eliminación renal dosis si I. renal grave	Dar DS tras HD
LEV	Eliminación renal dosis si I. renal	Dar DS tras HD
LTG	Poca eliminación renal dosis si I. renal grave	Dar dosis tras HD
OXC	Eliminación renal dosis si I. renal	Dar DS tras HD
PB	Eliminación renal dosis si I. renal grave	Dar DS tras HD
PER	No	No DS
PHT	< 5% eliminación renal	No necesita DS
PGB	Eliminación renal dosis en I. renal	Dar DS tras HD
RFN	No eliminación renal No ajuste de dosis	Dar DS tras HD
TPM	Eliminación renal dosis si I. renal	Dar DS tras HD
VPA	No eliminación renal	No precisa
ZNS	Poca eliminación renal dosis si I. renal grave	DS tras HD

Evidencias	Nivel
BZD, CBZ, ESM, PHT, LGT, PER, RFM y VPA son recomendables en insuficiencia renal y hemodiálisis al eliminarse por vía hepática	IV
En insuficiencia renal aguda no usar LCM ni LEV	III
En insuficiencia renal crónica evitar BRV, CNB, ESL, GBP, LCM, LEV, OXC y ZNS	III

Pregunta 26.8.- ¿Cuál es tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con trasplante de órganos?

En el tratamiento de la epilepsia en el trasplante de un órgano hay que contemplar:

1. La disfunción orgánica específica y su relación con las características farmacocinéticas del MAC (nos remitimos al apartado previo).
2. Las interacciones entre el MAC y la terapia anti-rechazo. Los glucocorticoides, la ciclosporina, el sirolimus y el tacrolimus son metabolizados a través del sistema CYP450 y sus niveles plasmáticos disminuyen con los MAC inductores (PHT, CBZ, PB, PRM) que por consiguiente deben ser evitados. Micofenolato y azatioprina no se ven afectados por los MAC. Una débil inducción la provocan ESL, OXC, RFM y TPM, que pueden ser usados con precaución. Ante la carencia de ECA, se puede asumir que, al no ser inductores, se pueden considerar más seguros BRV, CNB, GBP, LCM, LTG, LEV, PER, PGB y VPA y en especial BRV, GBP, LCM y LEV [32,33,34]. Para las crisis inducidas por Busulfan el MAC actualmente más indicado es LEV [35].
3. Los MAC pueden ser causantes de efectos adversos en el injerto. Así, VPA debe evitarse en el trasplante hepático y en las primeras semanas del de médula ósea. Por ser los anticrisis más comúnmente asociados a alteraciones hematológicas graves, CBZ, OXC, PB y VPA deben evitarse en el trasplante de médula ósea.

Evidencias	Nivel
BRV, GBP, LCM y LEV son los más apropiados para epilepsia relacionada con trasplante hepático	IV
BZD, LTG, y VPA son los más apropiados para epilepsia relacionada con trasplante renal	IV
GBP, LCM, LEV y LTG son los más apropiados para epilepsia relacionada con trasplante de médula ósea	IV

Pregunta 26.9.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con endocrinopatías?

MAC en la enfermedad tiroidea: En una reciente revisión [36] se especifica que la relación entre las hormonas tiroideas y los MAC es bidireccional. Las hormonas tiroideas incrementan la excitabilidad cortical y los MAC están relacionados con alteraciones en el metabolismo hormonal. Aproximadamente un tercio de los pacientes con MAC clásicos tienen un hipotiroidismo clínico o subclínico. No se ha documentado la asociación con el hipertiroidismo. Se reconoce la escasez de estudios controlados con MAC más nuevos.

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de PHB, PHT, VPA, CBZ, OXC y la dieta cetogénica. El efecto es transitorio y reversible. Hay trabajos que muestran cierta seguridad con el uso de LTG, GBP, LEV y TPM. El punto de corte para tratar un hipotiroidismo asociado a MAC es una TSH > 10 mUI/L con una T4 libre baja.

MAC y metabolismo óseo: La mayoría de los trabajos muestran de forma significativa que los MAC se asocian a la osteoporosis. Clásicamente se atribuye a los MAC inductores un efecto deletéreo mayor que los no-inductores sobre la mineralización ósea. Sin embargo, una revisión reciente [37] de trabajos previos no encuentra la evidencia suficiente para sostener la anterior afirmación. Es cierto que CBZ tiene la mayor asociación a la osteoporosis, pero en el caso de otros inductores esta asociación no es tan concluyente. La LTG y LEV parecen tener un buen perfil de protección ósea.

Se ha descrito que la duración del tratamiento con MAC es el factor de riesgo más significativo. No existen marcadores bioquímicos fiables que anticipen o se correlacionen con la pérdida de mineralización del hueso. En el caso de demostrarse la osteoporosis, está indicada la administración de vitamina D, Ca y bifosfonatos.

MAC, obesidad y síndrome metabólico: Pérdida de peso se observa con TPM, LTG, FBM, ZNS, STP y FFA [38]. El VPA causa obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Otros MAC que causan aumento de peso son GBP, PGB, VGB y PER. En otros casos, los estudios muestran que son neutros o de escasa relevancia CBZ, LEV y CLB [39].

Evidencias	Nivel
El uso de MAC inductores, VPA y dieta cetogénica pueden causar hipotiroidismo	IV
MAC inductores enzimáticos y VPA se asocia a osteoporosis	III
LTG y LEV tienen mejor perfil en protección ósea	III
TPM, LTG, FBM, ZNS, STP y FFA producen pérdida de peso	IV
VPA, GBP, PGB, VGB y PER producen aumento de peso	IV
VPA causa obesidad y síndrome metabólico	III

Pregunta 26.10.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades infecciosas?

Infecciones generales y neuromeningeas: Aunque en estos casos pueden utilizarse todos los MAC, son recomendables los que tienen menos interacciones. En la Tabla 26.9 se resumen las interacciones más representativas entre MAC y fármacos antimicrobianos.

Tratamiento en el caso de infección por VIH: Los fármacos antivirales son metabolizados a través de la vía citocromo P450 (CYP450) y la UDP-glucuronosyltransferasa (UGT). Por consiguiente, es importante evitar la asociación de anticrisis inductores con fármacos antirretrovirales. Las consecuencias indeseables pueden ser la reducción del fármaco antirretroviral con la consiguiente progresión de la enfermedad y resistencia farmacológica o alternativamente, la alteración en los niveles del MAC y mal control de las crisis epilépticas [40].

Tratamiento de la epilepsia en la infección por COVID: Así mismo, los MAC pueden interaccionar con las vacunas. Durante el tratamiento de la infección por COVID-19, el uso de MAC inductores junto con antivirales tales como atazanavir y remdesivir o fármacos compuestos como cloroquina e

hidroxicloroquina, darunavir/cobicistat y lopinavir/ritonavir, deben ser cuidadosamente controlados debido al riesgo de toxicidad o fallo de tratamiento ya que los inductores descenden las concentraciones plasmáticas de antivirales. Existen interacciones bidireccionales, así atazavir y darunavir/cobicistat aumentan la concentración de CBZ, en cambio darunavir/cobicistat reducen la de FB. Otros fármacos usados para el COVID-19 (favipiravir, interferón beta y oseltamivir) carecen de interacciones significativas frente a los MAC [41] (Tabla 26.10).

Tabla 26.9 Interacciones MAC con anti-infecciosos.

Principales interacciones farmacológicas entre MAC y anti-infecciosos de uso común.
Las flechas a la izquierda de la celda indican el efecto sobre la concentración del antibiótico.
La flecha de la derecha de la celda el efecto sobre la concentración del MAC

	CBZ	LTG	PB	PHT	VPA
Albendazol	↓		↓	↓	
Carbapenems					
Ciprofloxacino					
Claritromicina					
Cloranfenicol					
Doxiciclina	↓		↓	↓	
Eritromicina			↓	↓	
Fluconazol			↓		
INTI	=	=	=	=	
INNTI			↓	↓	=
IP		=			=
Isoniacida					
Ketoconazol					
Metronidazol			↓		
Praziquantel	↓		↓	↓	
Rifampicina					
Sulfonamidas	↓		↓		
Voriconazol			↓		

INTI. Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (Lamivudina, Zidovudina, y otros)

INNTI: Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (Efavirenz, Nevirapina y otros)

IP: Inhibidores de la Proteasa (Lopinavir, Ritonavir y otros)

Tabla 26.10 Interacciones MAC con antivirales COVID.

Interacciones farmacológicas más relevantes entre MAC y antivirales para el COVID

Las flechas de la izquierda indican el efecto sobre el MAC, las de la derecha el efecto sobre el antiviral.

	ATZ	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	SOF	CLQ	HCLQ	NITA	RBV	TCZ	IFN 1 ^a
BRV			↓				↑	↑		↑		
CBD		↑					↑	↑				
CBZ											↓	
CLB	↑	↑	↑									
CNB												
ESL												
ESM	↑	↑	↑									
GBP												
LCM			↑				↑	↑			↓	
LTG		↑	↓				↓	↓				
LEV												
OXC												
PER	↑		↑								↓	
PHB											↓	
PHT									↑		↓	
PGB												
RFN												
TPM												
VPA												
ZNS		↑	↑									

ATZ: atazanavir; DRV/c: darunavir/cobicistat; LPV/r: lopinavir/ritonavir; RDV: remdesivir; FAVI: favipiravir; SOF: sofosbuvir; CLQ: cloroquina, HCLQ: hidroxicloroquina, NITA: nitazoxanida; RBV: ribavirina; TCZ: tocilizumab; IFN 1^a: interferón beta 1^a

Evidencia	Nivel
En infección por VIH y COVID evitar MAC inductores enzimáticos que pueden conducir a fracaso terapéutico	III

Pregunta 26.11.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con afectación cognitiva?

Tras una revisión sistemática de la literatura llevada a cabo por la ILAE respecto a la monoterapia en ancianos, los autores concluyen que GBP y LTG son fármacos con eficacia bien establecida para las crisis focales y deben ser los comparadores elegibles en los ECA por su efectividad y escasos efectos adversos. No se hacen recomendaciones específicas de fármacos para las crisis generalizadas [42].

Es bien conocida la asociación entre epilepsia y deterioro cognitivo. Asimismo, sabemos que los anticrisis más clásicos tienen más efectos negativos en las funciones cognitivas, son especialmente deletéreos PB, BDZ, CBZ, PHT, VPA, TPM, GBP y PGB. Por ello, en general se recomienda el uso de fármacos de última generación [43].

Una reciente RS Cochrane incluyó un ECA en el que se comparó LEV, LTG y PB en pacientes con epilepsia y enfermedad de Alzheimer. No encontraron diferencias en cuanto a la eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, LEV parecía ser superior en la cognición y LTG en la depresión. En conclusión, no se encontró la suficiente evidencia para recomendar un fármaco respecto a otro [44].

En un ECA posterior, LEV ha mostrado una mejoría en la memoria visuoespacial y la función ejecutiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer y epilepsia. Además, fue bien tolerado y compatible con la medicación específica para la enfermedad de Alzheimer [45].

Las guías clínicas de la Academia Europea de Neurología para el tratamiento de los pacientes con demencia proponen que, ante la ausencia de datos clínicos concluyentes, la experiencia clínica sugiere usar LTG o LEV en pacientes ancianos en función de su mayor limpieza en cuanto a los efectos cognitivos, menos interacciones con otros medicamentos y su cinética lineal. Enfatizan en la importancia de evaluar las frecuentes comorbilidades en este grupo etario, contemplar la osteoporosis, escoger siempre una monoterapia a dosis bajas, asegurar la adherencia y minimizar los efectos adversos (mareos, alteraciones visuales, humor, marcha, cognitivos, sedación o temblor) [46].

Evidencias	Nivel
LEV tiene un perfil favorable para casos de deterioro cognitivo	III
ESL, LCM, LTG y PER son alternativas	III
Evitar uso de PB, PHT, BZD, TPM	III

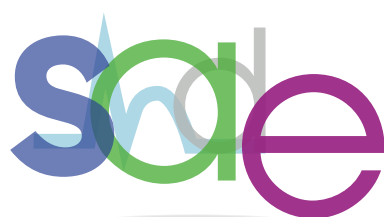
Recomendaciones	Grado
Como tratamiento preventivo de migraña episódica y crónica con epilepsia utilizar TPM o VPA, sin olvidar su teratogenicidad. Alternativa LEV	A
En pacientes con tumor cerebral no deben prescribirse MAC como profilaxis primaria de CE	A
En pacientes con tumor cerebral sometidos a cirugía, no hay evidencia suficiente para recomendar MAC para reducir el riesgo de crisis perioperatoria	C
En pacientes con epilepsia relacionada con tumor cerebral es de primera elección LEV en monoterapia	B
La asociación de LEV con VPA es la más eficaz y mejor tolerada	C
En pacientes con tumor cerebral y epilepsia deben evitarse MAC inductores enzimáticos, si precisan quimioterapia	R - SAdE
En pacientes con ictus no deben prescribirse MAC como profilaxis primaria	C
En caso de necesidad de MAC endovenoso en cardiópata, no es apropiado utilizar PHT, PE ni LCM por riesgo de arritmias e hipotensión. Son alternativas LEV y VPA	R - SAdE
En el tratamiento a largo plazo de epilepsia en paciente con cardiopatía, deben evitarse MAC inductores enzimáticos y bloqueantes de canales del sodio	R - SAdE
En pacientes con EPOC y epilepsia, evitar BZD, PB y PHT endovenosos por riesgo de depresión respiratoria. Son alternativas LEV, VPA y LCM	C
El tratamiento con CPAP de AOS con epilepsia, mejora el control de las crisis	C
En el tratamiento de epilepsia con insuficiencia hepática, los MAC indicados son los de metabolismo no hepático y porcentaje de unión a proteínas bajo	R - SAdE
Ante necesidad de MAC endovenoso en insuficiencia hepática LEV o LCM	R - SAdE
Ante sintomatología psiquiátrica con LEV puede sustituirse por BRV	R - SAdE
En insuficiencia renal no son recomendables MAC que se eliminan vía renal: BRV, CNB, ESL, GBP, LCM, LEV, OXC, PGB, TPM y ZNS	C
En trasplante hepático los MAC más apropiados son: LEV, LCM, GBP y BRV	R - SAdE
En trasplante renal los MAC más apropiados son: LTG y VPA	R - SAdE
En trasplante médula ósea los MAC más apropiados son: LEV, LCM, LTG, GBP	R - SAdE
Como protección ósea el mejor perfil lo ostentan LTG y LEV	R - SAdE
MAC inductores enzimáticos y VPA se asocian a osteoporosis	C
En infección por VIH y COVID evitar inductores enzimáticos por riesgo de interacción con fármacos específicos, pudiendo conducir al fracaso terapéutico	C
Ante deterioro cognitivo son recomendables ESL, LCM, LTG y PER, LEV, si no presentan síntomas psiquiátricos	R - SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaur, A., Selwa, L., Fromes, G. & Ross, D. A. Persistent headache after supratentorial craniotomy. *Neurosurgery* 2000; 47; 633–636 doi: 10.1097/00006123-200009000-00020.
2. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, Avila K, Chen M, et al. SNO and EANO practice guideline update: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro-Oncol.* 2021; 23(11):1835–1844.) doi: 10.1093/neuonc/noab152.
3. Joiner EF, Youngerman BE, Hudson TS, JYang J, et al. Effectiveness of perioperative antiepileptic drug prophylaxis for early and late seizures following oncologic neurosurgery: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2019; 130:1274–1282 doi:10.3171/2017.10.JNS172236.
4. Ersoy TE, Ridwan S, Grote A, et al. Early postoperative seizures (EPS) in patients undergoing brain tumor surgery. *Scientific Reports* | (2020) 10:13674 | org:10.1038/s41598-020-70754-z).
5. Zhang Y, Li H, Zhang B, Zhang J, Li Ch. Efficacy and safety of levetiracetam in preventing postoperative seizures in adult patients with brain tumors: a meta-analysis. *Front. Neurol.* March 2025. doi: 10.3389/fneur.2025.1543905.
6. Kim S, Moon J, Cho J, Hwan K, Hoon S, Kim Y, et al. A national consensus survey for current practice in brain tumor management: antiepileptic drug and steroid usage. *Brain Tumor Res Treat* 2020; 8: 1-10 doi:10.14791/btrt.2020.8. e5.
7. De Bruin EM, van der Meer PB, Dirven L, Taphoorn M, Koekkoek J. Efficacy of antiepileptic drugs in glioma patients with epilepsy: a systematic review. *Neurooncol Pract* 2021; 8: 501-17). doi: 10.1093/nop/npab030.
8. Van der Meer PB, Dirven L, Fiocco M, et al. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: levetiracetam vs valproic acid. *Epilepsia* 2021; 62: 1119-29 doi: 10.1093/nop/npab030.
9. 10.1007/s11060-021-03800-zvan Opijnen MP, van der Meer PB, · Dirven L et al. The effectiveness of antiepileptic drug treatment in glioma patients: lamotrigine versus lacosamide. *Journal of Neuro-Oncology* 2021 154:73–81 doi: 10.1007/s11060-021-03800-z.
10. doi:10.3389/fneur.2020.00592Coppola A, Zarabla A, Maialetti A, et al. Perampanel Confirms to Be Effective and Well-Tolerated as an Add-On Treatment in Patients With Brain Tumor-Related Epilepsy (PERADET Study). *Frontiers in Neurology* 2020, vol 11. Article 592 doi:10.3389/fneur.2020.00592.
11. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kalviainen R, Rocamora R, Christensen H. European Stroke Organization guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J.*2017;2:103–15 doi: 10.1177/2396987317705536.
12. Siebenbrodt K, Strzelczyk A, Rosenow F. Epilepsy in old age. *Nervenarzt.* 2020;91:353–61 doi: 10.1007/s00115-020-00888-y.
13. Brigo F, Lattanzi S, Zelano J, Bragazzi NL, Belcastro V, Nardone R, et al. Randomized controlled trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke seizures: a systematic review with network meta-analysis. *Seizure* 2018;61:57–62 doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.001.
14. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, Pisani LR, Sironi L, Arnaboldi M, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol.* 2014;261:2136–42.
15. Maromi N, Ho J, Ho RT. Cardiovascular Effects of Antiseizure Medications for Epilepsy. *CNS Drugs* 2025. doi.org/10.1007/s40263-025-01163-x.
16. Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F. Cardiac adverse effects of antiseizure medications. *Expert opinion on drug safety* 2022, vol 21, 5, 641-52.
17. Wang J, Huang P, Yu Q, et al. Epilepsy and long-term risk of arrhythmias. *European Heart Journal* 2023; 44, 3374–3382. doi:10.1093/eurheartj/ehad523.

18. Arenas-Cabrera C, Cabezudo-García P, Calvo-Medina R et al. Avances y orientaciones en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente: revisión de los nuevos fármacos cenobamato, fenfluramina y cannabidiol por la Sociedad Andaluza de Epilepsia. *Rev Neurol* 2024; 79 (6): 161-173 doi: 10.33588/rn.7906.2024086.
19. Corbellini AB, Torre PP, Hristova VN, et al. Cardioembolic acute cerebral micro-infarcts in the context of atrial fibrillation after low-dose intravenous infusion of lacosamide. *Epileptic Disord.* 2020;22:83–89.eport. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020; 58(12):736–739). doi: 10.1684/epd.2020.1136.
20. Yadav R, Schrem E, Yadav V, Jayarangaiah A, Das, et al. Lacosamide-Related Arrhythmias: A Systematic Analysis and Review of the Literature *Cureus* 2021; 13(12): e20736. DOI: 10.7759/cureus.20736.
21. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2017; 21(2):263–270. doi: 10.1007/s11325-016-1391-3.
22. Jo H, Choi S, Kim D, Joo E. Effects of Obstructive Sleep Apnea on Epilepsy, and Continuous Positive Airway Pressure as a Treatment Option *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2063. doi: 10.3390/jcm11072063.
23. Carosella CM GR, Kucharska-Newton A, Lutsey PL, et al. Sleep apnea, hypoxia, and late-onset epilepsy: the atherosclerosis risk in communities study sleep. *Sleep.* 2024;47(6):zsad 233. doi: 10.1093/sleep/zsad233.
24. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav* 2018; 88: 2-10. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032.
25. Chalasani N, Herbert LB, Bonkovsky, el al. Clinical characteristics of antiepileptic-induced liver injury in patients from the DILIN prospective study. *J Hepatol.* 2022; 76(4): 832–840. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.013.
26. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2014;147:109–118,e105. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.050.
27. KamitakiMinacapelliZhang117Kamitaki BK, Minacapelli C, Zhang P, et al. Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (MACRS) *Epilepsy & behavior* 2021; 117 107832.doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107832.
28. Bylesjo I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and Clinical Characteristics of Seizures in Patients with Acute Intermittent Porphyria. *Epilepsia.* 1996;37:230–235. doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00018.x.
29. Titoff V, Moury HN, Titoff IB, Kelly KM. Seizures, Antiepileptic Drugs, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2019 Jan;73(1):90-101. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.021.
30. Sazgar M. Kidney Disease and Epilepsy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases,* 2021;30(9):105651.doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105651.
31. Roux C, Verollet K, Prouvot J, Prelicean C, Pambrun E, et al. Choosing the right chronic medication for hemodialysis patients. A short ABC for the dialysis nephrologist. *Journal of Nephrology* 2023 36 :521-536. doi: 10.1007/s40620-022-01477-9.
32. Asconapé JJ. Pharmacokinetic Considerations with the Use of antiepileptic drugs in Patients with HIV and Organ Transplants. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2018, 18:89. doi: 10.1007/s11910-018-0897-4.
33. Gunasekera CL, Sirven JI, Feyissa AM. The evolution of antiseizure medication therapy selection in adults: ¿Is artificial intelligence-assisted antiseizure medication selection ready for prime time? *Journal of Central Nervous System Disease* 2023, 15:1-13. doi: 10.1177/11795735231209209.
34. Shepard PW, St Louis EK. Seizure treatment in trasplant patients. *Curr Treat Options Neurol.* 2012; 14: 332-47. doi.org/10.1007/s11940-012-0180-y.

35. Wang Z, Zhao M, Gao S. Epileptic Seizures After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Neurology*, 2021 Jul 16:12675756. doi: 10.3389/fneur.2021.675756.
36. Rochtus AM, Herijgers D, Jansen K, Decallonne B. Antiseizure medications and thyroid hormone homeostasis: Literature review and practical recommendations. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):259-270. doi: 10.1111/epi.17117. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34750814.
37. Griep DW, Kim DJ, Ganz M, Dolphin EJ, Sotudeh N, et al. The effects of antiepileptic drugs on bone health: A systematic review. *Epilepsy Res*. 2021 Jul;173:106619. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106619. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33774428.
38. Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2025. *Continuum (Minneap Minn)*. 2025 Feb 1;31(1):125-164. doi: 10.1212/CON.0000000000001521. PMID: 39899099.
39. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med*. 2023 Apr-Jun;22(2):136-144. doi: 10.4103/aam.aam_139_22. PMID: 37026193; PMCID: PMC10262857.
40. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, et al. Quality Standards Subcommittee Of The American Academy Of Neurology; Ad Hoc Task Force Of The Commission On Therapeutic Strategies Of The International League Against Epilepsy. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):207-14. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03335.x. PMID: 22221159.
41. Karaźniewicz-Łada M, Głowska AK, Mikulska AA, Głowska FK. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 3;22(17):9582. doi: 10.3390/ijms22179582. PMID: 34502487; PMCID: PMC8431452.
42. 10.1111/epi.12074 Glauser T, Ben-Menachen E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54:551-563. doi: 10.1111/epi.12074.
43. Beghi E, Beghi M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Curr Opin Neurol* 2020, 33:191-197. doi:10.1097/wco.0000000000000802.
44. Liu J, Wang LN. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art.No.: CD011922. doi: 10.1002/14651858.CD011922.pub4.
45. Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78(1):1345-1354. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3310.
46. 10.1111/ene.14412 Fredericksen KS, Cooper C, Frisoni GB et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *European Journal of Neurology* 2020, 27:1805-1820. doi: 10.1111/ene.14412.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

27

Tratamiento de las Comorbilidades Psiquiátricas en Epilepsia

AUTORES:

- Víctor Carmona Bravo
- Roshan Hariramani Ramchandani

REVISORES:

- Andrés M. Kanner
- Rodrigo Rocamora Zúñiga
- Jesús Ruiz Giménez

Pregunta 27.1. - ¿Se asocia con frecuencia la epilepsia con la patología psiquiátrica y viceversa?

Las personas con epilepsia (PcE) presentan un riesgo entre 2 y 5 veces mayor de desarrollar algún trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida que la población general [1], especialmente en edades tempranas [2]. Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA) de 15 estudios controlados sobre la multicomorbilidad psiquiátrica ligada a la epilepsia en el periodo de 1945 a 2023, evidenciándose que PcE de distinta edad exhiben un riesgo significativamente elevado de padecer más de una comorbilidad psiquiátrica a la vez (OR 2.5 a 26.6 y OR 2.5 a 10.2 para los grupos de dos y más de dos entidades psiquiátricas simultáneas, respectivamente). No obstante, se han observado resultados heterogéneos en los estudios, consecuencia de diferencias metodológicas y riesgo de sesgos, por lo que el efecto observado debería valorarse con cautela [3].

Un reciente estudio de cohortes retrospectivo realizado en Suecia estimó que la prevalencia de trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida en PcE alcanza el 44% [4], cifra que coincide con los resultados de investigaciones previas [5]. Esta prevalencia se ve influida por el grado de control de las crisis epilépticas (CE) y el tipo de epilepsia, siendo particularmente elevada en las epilepsias farmacorresistentes (EFR) del lóbulo temporal (LT) y del frontal (LF), con mal control de las CE y/o uso de politerapia [6-8].

La comorbilidad psiquiátrica asociada a la epilepsia es amplia y diversa. Destacan trastorno del ánimo, la ansiedad, los trastornos psicóticos, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y los trastornos de la personalidad. Pueden aparecer tanto de forma crónica en periodo interictal, como de forma aguda en periodo peri-ictal [9].

Muy recientemente, una RS con MA de 27 estudios del periodo entre 2003 y 2024 sobre la prevalencia de diversos trastornos psiquiátricos en pacientes con y sin epilepsia, publicada en JAMA Neurology, mostró una carga significativamente mayor de comorbilidades psiquiátricas en PcE en comparación con controles sanos (Tabla 27.1) [10]. Este fenómeno se observa con mayor intensidad aún al analizar subgrupos específicos de pacientes con EFR y crisis funcionales (CF) en unidades de videomonitorización de epilepsia, donde se ha reportado una prevalencia de depresión y ansiedad de aproximadamente el 50 y 60%, respectivamente [11].

Tabla 27.1. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en epilepsia [10].

Patología	Epilépticos	No epilépticos
Cualquier trastorno de ansiedad	8,4%	5,7%
Trastorno de ansiedad generalizada	10,7%	4,9%
Fobia social	11,2%	5,8%
Agorafobia	3,1%	1,3%
Depresión mayor	13,7%	9,3%
Ideación suicida	20%	11,7%
Tentativa suicida	3,2%	0,6%
Cualquier trastorno psicótico	14,8%	6,3%
Esquizofrenia	3,3%	0,9%
Trastorno por estrés postraumático	5,6%	3,7%
Consumo patológico de alcohol	6,8%	2,6%
Cualquier trastorno por uso de sustancias	6,4%	5,2%
TDAH	13%	3,4%

Un estudio poblacional retrospectivo de cohortes en Londres durante el periodo 2015-2019 estimó una prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida en pacientes con patología psiquiátrica del 3% comparada con el 0,5-1% de la población general, así como un aumento significativo del riesgo de mortalidad en un 43% [12,13]. Las personas con comorbilidad psiquiátrica, como depresión, ansiedad y psicosis, presentan un mayor riesgo de desarrollar CE no provocadas y epilepsia en comparación con la población sana [14,15].

Evidencias	Nivel
La comorbilidad psiquiátrica en PcE de distinta edad es significativamente más prevalente que en la población no epiléptica	I
Las PcE exhiben mayor riesgo de padecer ansiedad, depresión, psicosis, suicidio y TDAH que la población no epiléptica	I
La prevalencia de epilepsia en población con patología psiquiátrica es superior a la de la población sana	II
La prevalencia de ansiedad y depresión es mayor en pacientes con EFR y CF en comparación con PcE controlada	III

Pregunta 27.2.- ¿Existe evidencia de una relación bidireccional entre la epilepsia y los trastornos psiquiátricos?

En las últimas tres décadas, se han publicado estudios observacionales con RS y MA posteriores que analizan la relación entre epilepsia y patología psiquiátrica. Esta investigación epidemiológica, unida a los avances en neurofisiología, neuroimagen funcional y genética, ha permitido perfilar el binomio epilepsia - patología psiquiátrica, que refleja la bidireccionalidad e interdependencia entre ambas condiciones.

Las personas con depresión mayor y trastorno bipolar (TB) tienen un riesgo 2.35 y 2.7 veces mayor, respectivamente, de desarrollar cualquier tipo de epilepsia a lo largo de la vida en comparación con la población no epiléptica, mientras que las PcE muestran un riesgo aproximadamente 2 y 6 veces superior de desarrollar depresión mayor y TB, respectivamente, a lo largo de la vida en comparación con la población general [16-18]. La prevalencia de trastornos de ansiedad en PcE es sistemáticamente superior a la de la población general, pero varía según los estudios publicados, con una cifra estimada entre 20 y 45% [11], siendo el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de pánico y la fobia social los subtipos más prevalentes [19]. Por su parte, las personas con trastornos de ansiedad tienen un riesgo 2,7 veces mayor de desarrollar epilepsia que la población general [17]. Se ha estimado un riesgo aproximadamente 6 veces superior de desarrollar epilepsia en pacientes con esquizofrenia, comparado con la población general, y, de manera inversa, un riesgo 7,6 veces superior de desarrollar esquizofrenia en PcE, comparado con la población no epiléptica [20]. También se ha observado que niños y adolescentes con TDAH presentan un riesgo aproximadamente 4 veces mayor de padecer epilepsia que la población general y, recíprocamente, las PcE presentan un riesgo de 2,5 a 3,5 veces mayor de desarrollar TDAH, especialmente los subtipos inatento y combinado [21-23]. Esta correlación se justifica por la combinación de mecanismos neurobiológicos (disfunción de circuitos neuronales con neurotransmisión alterada) y genéticos compartidos, así como por factores ambientales y psicosociales que podrían predisponer a ambas entidades, particularmente a la depresión, la ansiedad y la suicidabilidad [24, 25].

La comorbilidad psiquiátrica puede influir negativamente en el pronóstico de la epilepsia, ya sea por una respuesta inadecuada al tratamiento anticrisis (mala adherencia terapéutica, disminución de la efectividad y aumento de los efectos secundarios por interacción con psicofármacos) y mayor dificultad para el control de CE, o bien por el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud. Además, la presencia de alteraciones estructurales, neuropatológicas y bioquímicas en el SNC de pacientes con trastornos psiquiátricos primarios se ha asociado con un mayor riesgo de EFR. De igual manera, la epilepsia y los medicamentos anticrisis (MAC) pueden afectar el curso de la patología psiquiátrica [26, 27].

Tradicionalmente, la ELT se ha considerado el paradigma de la epilepsia asociada a patología psiquiátrica. Sin embargo, los estudios publicados en las últimas décadas han descrito una prevalencia similar de determinadas comorbilidades psiquiátricas, como la ansiedad y la depresión, en las epilepsias extratemporales y generalizadas [2], así como posibles asociaciones más frecuentes entre determinados síndromes epilépticos y ciertos trastornos psiquiátricos (Tabla 27.2) [28-35].

Tabla 27.2. Asociación entre síndromes epilépticos y trastornos psiquiátricos.

Síndrome Epiléptico	Trastorno psiquiátrico	Referencia
ELF	Rasgos anómalos de personalidad cluster B [†] y TDAH	[28, 32]
ELT	Psicosis, TDAH y TOC; rasgos anómalos/trastornos de personalidad cluster C [∞] , seguido del A [‡]	[29-31]
EMJ	Rasgos anómalos/trastornos de personalidad sin subtipo específico y TDAH	[31, 35]
EAI	TDAH	[33]
EFA-PCT	TDAH	[34]

Epilepsia del lóbulo frontal (ELF), epilepsia del lóbulo temporal (ELT), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), epilepsia de ausencias infantiles (EAI), epilepsia focal autolimitada con puntas centrotemporales (EFA-PCT), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

[†]Antisocial y borderline/límite (impulsividad, desinhibición, conducta desafiante/agresiva)

[∞]Anancástico, dependiente y evitativo.

[‡]Esquizotípico y paranoide.

Evidencias

Nivel

Una relación bidireccional entre trastornos psiquiátricos mayores (depresión, TB, ansiedad, psicosis, TDAH) y epilepsia se ha sugerido en base al efecto observado en estudios observacionales poblacionales, que podría justificarse por mecanismos fisiopatológicos compartidos

III

Se presume una asociación específica entre determinados síndromes epilépticos y trastornos psiquiátricos mayores en base al efecto observado en estudios observacionales poblacionales

III

Podría existir una asociación entre TDAH y tipos de epilepsia (ELF, ELT, EMJ, EAI, EFA-PCT)

III

Podría existir una asociación entre trastornos de personalidad y tipos de epilepsia (ELF – cluster B; ELT – cluster C y A, EMJ – sin subtipo específico)

III

Pregunta 27.3. - ¿Cuál es la frecuencia de depresión mayor, suicidio y parasuicidio en personas con epilepsia?

Los trastornos del ánimo y la ansiedad representan las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en PcE de distintas edades. Aunque su prevalencia varía entre los estudios publicados, se ha observado de manera consistente que sigue siendo significativamente mayor en PcE que en la población general.

En el caso de la depresión mayor, un reciente MA internacional sobre 48 estudios del periodo 2001-2021 encontró una prevalencia a lo largo de la vida del 34% en entornos clínicos controlados (IC 95%: 30-39) y del 27% en entornos poblacionales (IC 95%: 23-31), comparada con un 3,8% en la población mundial [36]. En el caso de trastornos de ansiedad, otro MA internacional sobre 27 estudios del periodo 2003-2016 estimó una prevalencia del 20,2 % (IC 95%: 15,3-26) a lo largo de la vida, comparada con un 7-10 % en la población general [37]. Se estima un riesgo 3,7 veces mayor de padecer trastorno de ansiedad y depresión simultáneamente [3]. Un estudio observacional comparativo entre PcE farmacorresistente y controlada sobre 160 pacientes mostró una prevalencia de trastornos del ánimo y ansiedad, respectivamente, del 86,3 % y 32,5 % [38], asociándose con peor calidad de vida en PcE farmacorresistente [39].

Se ha estimado que aproximadamente el 11,5 % de las muertes en PcE se deben al suicidio [40]. Un MA internacional de reciente publicación sobre 88 estudios del periodo 2002 – 2022, con un total de 1178401 PcE y 6900657 controles sanos, calculó una prevalencia combinada de ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio consumado en PcE del 19.73% (IC 95%: 17.00–22.62), 5.96% (IC 95%: 4.82–7.20) y 0.24% (IC 95%: 0.11–0.42), respectivamente. Al comparar entre grupos, las PcE mostraron un riesgo agrupado (OR) significativamente mayor de suicidio total (2.60; IC 95%: 2.13-3.18), ideación suicida (2.70; IC 95%: 2.21-3.30), intentos de suicidio (2.74; IC 95%: 2.08-3.61) y suicidio consumado (2.36; IC 95%: 1.45-3.83), en comparación con los controles sanos [41]. Todos estos resultados se corresponden con lo reportado en estudios previos [42, 43].

Evidencias	Nivel
Los trastornos del ánimo y ansiedad representan las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en epilepsia	I
El riesgo de ideación y conducta suicidas en PcE es aproximadamente 3 veces superior al de la población general	I

Pregunta 27.4.- ¿Qué factores modifican el riesgo de depresión y suicidio en epilepsia?

Se ha observado un riesgo significativamente mayor de depresión y suicidio asociado al sexo femenino, un bajo nivel de ingresos económicos así como educativo, el desempleo, estigma social, la presencia de comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, depresión, psicosis y trastorno por uso de sustancias en el caso del suicidio; ansiedad en el caso de la depresión) [44-46], así como a determinados aspectos de la enfermedad, como el debut precoz, una elevada frecuencia de CE por farmacorresistencia o mala adherencia terapéutica, y la politerapia anticrisis [45-49]. Una larga evolución de la epilepsia, así como la presencia de CE focales con o sin evolución a CE tónico-clónica bilateral, se ha asociado con un mayor riesgo de depresión [45, 47, 48]. Por su parte, la coexistencia de discapacidad intelectual o trastorno del neurodesarrollo reduce la probabilidad de ideación y actos suicidas [50].

Aunque el sexo femenino asocia un mayor riesgo de tentativa suicida, el sexo masculino presenta un mayor riesgo de suicidio consumado por el uso de métodos potencialmente más letales [51]. La influencia de la edad en la depresión no es fácil de precisar por factores individuales vinculados a la epilepsia y psicosociales específicos de cada grupo etario; no obstante, se ha observado mejor calidad de vida, menor gravedad de la sintomatología depresiva y mayor competencia en el autocontrol de la epilepsia, adherencia terapéutica y manejo del estilo de vida a partir de los 55 años [52]. En el caso del suicidio, la relación con la edad muestra un patrón no lineal, con un incremento significativo del riesgo hasta aproximadamente los 33 años y una reducción posterior [50].

El uso de determinados MAC en PcE está ligado a efectos neuropsiquiátricos, tanto positivos como negativos, lo que favorece la aparición de sintomatología de novo (ansiedad, depresión, psicosis, alteraciones conductuales) o la exacerbación de comorbilidades preexistentes. Entre los MAC con potencial efecto deletéreo, destacarían PB, PRM, FBM, TPM, ZNS, VGB, LEV y PER. En contraste, otros MAC poseen un efecto eutimizante o ansiolítico como CBZ, OXC, LTG, LCM, VPA, BZD, PGB y GBP, lo que su discontinuación podría asociarse con la recurrencia de cuadros de depresión y ansiedad [53, 54]. Un fenómeno clínico adicional a considerar es la denominada “normalización forzada”, que consiste en la aparición de trastornos psicóticos y afectivos tras lograr el control de la epilepsia y la normalización del EEG mediante MAC o cirugía [55].

La relación entre suicidio y el uso de MAC sigue siendo tema de debate en la actualidad con evidencias a favor y en contra, aunque la limitada literatura publicada tras las investigaciones acerca de la alerta de la FDA sobre el aumento de suicidabilidad con algunos MAC muestra limitaciones metodológicas y resultados contradictorios, por lo que no parece respaldar una clara relación causal [56]. Un MA del 2021 sobre 17 ensayos clínicos con análisis comparativo de suicidabilidad entre 4000 PcE expuestos a MAC de nueva generación (ESL, PER, BRV, CBD, CNB) y 1996 con placebo no mostró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de conducta suicida entre ambos grupos ni para cada fármaco de forma individual [57]. Sin embargo, pocos años después, dos grandes estudios de vigilancia postcomercialización sobre conducta suicida y uso de MAC desde 2004 a 2021 a partir de una base de datos de EA de la FDA y Japón encontraron un riesgo estadísticamente mayor con el uso de distintos fármacos, aunque con discrepancias entre ambos análisis (DZP, PGB, GBP, BRV en el primer estudio frente a PER, LEV, CZP, CLB, VPA, PB, LTG, LCM, GBP, ZNS y CBZ en el segundo). La contribución de MAC al riesgo de suicidio no parece ser relevante, pero debe vigilarse estrechamente debido a la asociación del tratamiento con otros EA neuropsiquiátricos [58, 59].

La historia personal o familiar de trastorno psiquiátrico incrementa significativamente el riesgo de EA neuropsiquiátricos, por lo que debería tenerse en cuenta al iniciar o discontinuar la terapia anticrisis [60].

Evidencias	Nivel
La comorbilidad psiquiátrica y el mal control de la epilepsia, ya sea por farmacoresistencia o mala adherencia terapéutica, incrementan significativamente el riesgo de depresión y suicidio	I
No se ha demostrado un riesgo aumentado de suicidabilidad con el uso de MAC en PcE	II
La historia psiquiátrica personal y familiar es un factor predictor de EA neuropsiquiátricos asociados a MAC en PcE	III

Pregunta 27.5. - ¿Debe evaluarse de forma sistemática la presencia de depresión en personas con epilepsia?

La búsqueda y detección de depresión comórbida no se han implementado de forma uniforme en todos los entornos clínicos, lo que puede resultar en diagnósticos tardíos, una evolución clínica desfavorable y una sobrecarga para el sistema sanitario [61]. Junto a la ansiedad, la depresión representa consistentemente en distintos estudios a gran escala uno de los principales predictores de reducción de la calidad de vida relacionada con la salud en PcE de distinta edad, sexo y nivel socioeconómico, superando al efecto de factores ligados a la epilepsia y sus tratamientos [62, 63]. Por ello, se debe realizar una evaluación longitudinal de las comorbilidades psiquiátricas (especialmente ansiedad, depresión e ideación suicida), con la instauración precoz de medidas farmacológicas y no farmacológicas, preferiblemente en colaboración con especialistas en salud mental, para mejorar el pronóstico en PcE [61].

Entre las escalas de detección de depresión en epilepsia, destaca la Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), con validación al español (Inventario de depresión en trastornos neurológicos en pacientes con epilepsia), por su fácil y rápida aplicación en entornos clínicos y gran eficiencia en detección de depresión mayor con una mediana de sensibilidad del 80.5% (64-100) y de especificidad de 86.2% (81.0-95.6) [64].

Evidencias	Nivel
Junto a la ansiedad, la depresión representa consistentemente uno de los principales predictores de reducción de calidad de vida relacionada con la salud en PcE	II
La escala NDDI-E muestra buena sensibilidad y especificidad para la detección rápida de depresión mayor en PcE	I

Pregunta 27.6. - ¿Qué evidencia existe sobre los efectos neuropsiquiátricos de los medicamentos anticrisis?

La politerapia, una titulación rápida o dosis elevadas del MAC, la localización de la epilepsia (frontal o temporal), la encefalopatía epiléptica y del desarrollo, junto con historia personal o familiar de patología psiquiátrica, se consideran factores de riesgo para el desarrollo de EA neuropsiquiátricos con el uso de MAC [65-67].

Se han realizado estudios con limitaciones metodológicas sobre la prevalencia de EA neuropsiquiátricos en cada MAC. Un estudio observacional retrospectivo de cohortes realizado en 4085 PcE adultos con inicio reciente de MAC estimó una prevalencia de EA de hasta el 17%, siendo preciso una reducción de dosis o la retirada del fármaco en hasta el 14%, particularmente con LEV y ZNS. Por su parte, los MAC con menor tasa de EA fueron CBZ, CLB, GBP, LTG, OXC, PHT y VPA [68].

No se ha demostrado una clara asociación específica entre un determinado EA neuropsiquiátrico y MAC, pero sí se ha observado una mayor tendencia a la irritabilidad y a la conducta agresiva al usar TPM, LEV y PER, mostrando BRV un mejor perfil de tolerancia en este sentido. Es bien conocido el efecto estabilizador del ánimo y ansiolítico de determinados MAC, que podrían ser útiles en el manejo de las comorbilidades psiquiátricas asociadas a la epilepsia (Tabla 27.3) [65, 69-79].

Tabla 27.3. Efectos psicotrópicos de los MAC [65, 69-79].

MAC	Negativos	Positivos
BZD (CLB, CZP, DZP)	Irritabilidad, hiperactividad y agresividad*	Ansiolítico-hipnótico
BRV	Irritabilidad, agresividad, ansiedad, depresión, psicosis**	-
CBD	-	Ansiolítico, antidepresivo y antipsicótico
CBZ	-	Estabilizador del ánimo
CNB	Ansiedad, irritabilidad	Ansiolítico
ESL	-	Estabilizador del ánimo
ESM	Ansiedad, depresión, psicosis	-
FFA	-	Ansiolítico
GBP	Irritabilidad, hiperactividad, agresividad*	Ansiolítico
LCM	-	Ansiolítico y estabilizador del ánimo
LTG	Ansiedad, irritabilidad, agresividad†	Estabilizador del ánimo
LEV	Irritabilidad, agresividad, ansiedad, depresión, psicosis	-
OXC	-	Estabilizador del ánimo
PB/PRM	Depresión, irritabilidad, agresividad†	-
PHT	Ansiedad, depresión, manía, psicosis	-
PGB	-	Ansiolítico
PER	Depresión, irritabilidad, agresividad, psicosis	Hipnótico
STP	Irritabilidad, agitación psicomotriz, psicosis	-
TPM	Irritabilidad, ansiedad, depresión, agresividad, psicosis	Anti-impulsivo, eficaz en TOC, bulimia y trastorno por atracón
VPA	-	Estabilizador del ánimo
VGB	Depresión, agitación, agresividad, psicosis	-
ZNS	Irritabilidad, ansiedad, depresión, agresividad, psicosis	-

*Como reacción paradójica en niños, ancianos y personas con discapacidad intelectual

**Menor proporción que LEV

†Especialmente en caso de discapacidad intelectual

A la hora de seleccionar un tratamiento en PcE y comorbilidad psiquiátrica, se deben valorar las potenciales interacciones para minimizar en la medida de lo posible la aparición de EA en uno u otro sentido (Tabla 27.4) [5, 69, 70].

Tabla 27.4. Elección del tratamiento en PcE y comorbilidad psiquiátrica [5, 69, 70].

Comorbilidad	Tratamiento anticrisis		Psicofármaco	
	Recomendado	Desaconsejado	Recomendado	Desaconsejado
DEPRESIÓN	CBZ OXC ESL LCM LTG VPA	LEV PB/PRM PER PHT TPM VGB ZNS	Sertralina Citalopram Escitalopram Duloxetina Venlafaxina Desvenlafaxina	Amitriptilina Nortriptilina Imipramina Clomipramina Bupropion
ANSIEDAD	BZD GBP PGB	LEV LTG PER	Sertralina Escitalopram Pregabalina Gabapentina	Alprazolam
PSICOSIS Y AGRESIVIDAD	CBZ LTG OXC VPA	ESM LEV PB/PRM PER TPM VGB ZNS	Risperidona Aripiprazol	Clozapina Olanzapina Clorpromazina

Evidencias	Nivel
Una historia personal y familiar de trastorno psiquiátrico, junto con la politerapia, titulación rápida o dosis elevadas de MAC incrementan el riesgo de EA neuropsiquiátricos en PcE	III
LEV, TPM, ZNS, PB/PRM, PHT y PER son los MAC con mayor índice de EA neuropsiquiátricos	III
CBZ, OXC, ESL, LCM, LTG y VPA son MAC apropiados para PcE con comorbilidad psiquiátrica afectiva	III
GBP, PGB y BZD son MAC apropiados para PcE con ansiedad comórbida	II
TPM parece tener un efecto regulador de la impulsividad en el TOC, bulimia y trastorno por atracón	III
PER tiene un impacto positivo tanto en el control de la epilepsia como en la calidad del sueño	II

Pregunta 27.7. - ¿Qué influencia ejercen los tratamientos psiquiátricos sobre la epilepsia?

Los tratamientos psiquiátricos pueden influir en la epilepsia de distintas maneras, según el tipo de fármaco utilizado. Un análisis de datos preclínicos y clínicos de la FDA, que incluyó a 75.873 pacientes tratados por trastornos del ánimo, ansiedad y cuadros psicóticos, mostró que algunos psicofármacos pueden aumentar el riesgo de CE, mientras que otros podrían tener un efecto protector.

Se encontró un aumento significativo de CE en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (AP) como clozapina, olanzapina y quetiapina, así como con antidepresivos como clomipramina y bupropión de liberación inmediata, y con el ansiolítico alprazolam. En contraste, aquellos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) presentaron una menor incidencia de CE que el placebo, lo que sugiere un posible efecto anticrisis de estos fármacos [80].

Además, una RS evaluó la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en PcE y depresión, analizando 10 estudios con un total de 626 participantes. Los resultados indicaron que, si bien la evidencia sobre su efectividad es limitada, los ISRS no aumentaron ni exacerbaron significativamente las CE en los participantes estudiados. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue considerada de moderada a baja, y se destacó la necesidad de realizar ensayos clínicos más amplios y de alta calidad para comparar diferentes clases de antidepresivos y su impacto en el control de las CE [81].

Un análisis adicional evaluó la relación entre los fármacos psicotrópicos y la aparición de CE en PcE. Se concluyó que, a dosis terapéuticas, la mayoría de ellos no son proepileptógenos, con excepciones significativas como el bupropión de liberación inmediata y ciertos AP, en particular la clozapina [82]. Además, un estudio reciente señaló que los ATC presentan un mayor riesgo de inducir CE que los ISRS, que muestran una menor incidencia e incluso posibles efectos anticrisis [83].

En resumen, aunque algunos tratamientos psiquiátricos pueden incrementar el riesgo de CE, la mayoría son seguros cuando se administran a dosis terapéuticas.

Pregunta 27.8. ¿Qué psicofármacos son recomendables para personas con epilepsia?

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos en PcE se basan en la opinión de expertos [84], en estudios en población sin epilepsia, en un ensayo aleatorizado que comparó la eficacia de sertralina y la terapia conductual en la depresión mayor en estos pacientes [85] y en las directrices de la ILAE [86].

Depresión

El ensayo aleatorizado demostró que más de la mitad de PcE lograron la remisión de la depresión mayor con sertralina o terapia conductual, con una tasa de éxito superior a la observada en personas sin epilepsia [85]. No hubo diferencias significativas en la eficacia entre los grupos de antidepresivos, aunque los ATC son, en general, menos recomendados debido a su toxicidad cardiológica y a una peor tolerancia [87].

Como primera línea de tratamiento, se priorizan los ISRS, como citalopram, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y sertralina, así como los IRSN, como desvenlafaxina, duloxetina y venlafaxina. Sin embargo, debido a potenciales interacciones con MAC, se recomienda priorizar citalopram, escitalopram o sertralina. También es importante considerar efectos secundarios como hiponatremia y osteoporosis, especialmente en combinación con MAC inductores enzimáticos [88].

Las directrices publicadas por la ILAE recomiendan iniciar la psicoterapia en casos de depresión leve y recurrir a ISRS en episodios moderados a graves. La venlafaxina se considera una alternativa en caso de una respuesta insuficiente. La duración del tratamiento varía según la gravedad y recurrencia de los episodios, con un mínimo de 6 a 9 meses, extendiéndose en casos más graves [86]. La terapia electroconvulsiva no está contraindicada y se considera una opción segura en estos pacientes [89].

Ansiedad

Aunque la evidencia en PcE es limitada, se acepta que los tratamientos empleados en la población general son igualmente eficaces en estos pacientes. Se recomienda el uso de ISRS, como citalopram, escitalopram y sertralina, así como de GBP y PGB, que pueden ofrecer beneficios adicionales. Las BZD pueden utilizarse con precaución, evitando el alprazolam debido a su mayor riesgo de inducir CE.

Trastornos psicóticos

Dado que no hay estudios específicos sobre la psicosis en PcE, el enfoque es similar al de la población general, aunque con precaución al seleccionar los AP. Fármacos como clorpromazina, clozapina y olanzapina presentan un mayor riesgo de inducir CE, mientras que aripiprazol y risperidona son opciones preferidas por su perfil de seguridad.

Para las psicosis ictales y postictales, la prioridad es el control de las CE. Las psicosis postictales requieren un diagnóstico precoz de síntomas como la agitación y el insomnio, con un ajuste cuidadoso del tratamiento. En el caso de las psicosis interictales, el tratamiento es a largo plazo, con una reducción progresiva del AP tras varios meses de estabilidad bajo seguimiento psiquiátrico [90].

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

El TDAH en PcE representa un desafío terapéutico, ya que algunos fármacos estimulantes pueden influir en el umbral convulsivo. Sin embargo, la evidencia actual indica que el metilfenidato es seguro y eficaz en niños y adultos con epilepsia bien controlada, sin aumentar significativamente el riesgo de CE. Algunos estudios también respaldan el uso de atomoxetina como alternativa no estimulante, aunque su perfil de seguridad aún requiere mayor investigación en PcE. Asimismo, la lisdexanfetamina ha demostrado eficacia en el tratamiento del TDAH en la población general y algunos estudios sugieren que su uso en PcE puede ser seguro bajo supervisión médica, aunque se recomienda precaución en PcE no controlada. La guanfacina y la clonidina, que actúan sobre los receptores adrenérgicos, pueden ser opciones en casos de intolerancia a los estimulantes [91, 92].

Comorbilidad	Recomendaciones	Grado
Depresión	Iniciar con ISRS (sertralina, escitalopram, citalopram); evitar ATC si es posible	A
	Considerar psicoterapia en depresión leve	A
	Usar IRSN si no hay respuesta adecuada a ISRS	B
Ansiedad	ISRS (sertralina, escitalopram) y PGB/GBP como opciones seguras	B
	Evitar alprazolam por riesgo de CE	B
Trastornos psicóticos	Preferir risperidona o aripiprazol; evitar clozapina, olanzapina, clorpromazina	B
TDAH	Metilfenidato seguro en PcE controlada; considerar atomoxetina o guanfacina en casos seleccionados	B

Pregunta 27.9. - ¿Qué son las crisis funcionales (CF) y cómo se realiza su diagnóstico?

Las CF son episodios paroxísticos similares a las CE que no tienen origen epiléptico, sino que están relacionados con factores psicológicos, aunque cada vez hay más evidencia de un correlato biológico de esta alteración de conducta [93].

Entre el 20% y el 25% de los pacientes con diagnóstico de EFR que son evaluados en unidades de monitorización con vídeo-EEG presentan, en realidad, CF [94]. El diagnóstico definitivo de CF se establece mediante el registro electroclínico con video-EEG que demuestre la ausencia de actividad epileptiforme y una semiología atípica para CE [95-97].

La coexistencia de CF y CE dificulta el manejo clínico: en algunas series se ha documentado epilepsia en el 22% de los pacientes con CF, y CF en el 12% de los casos de epilepsia [98]. Predominan en la adolescencia y adultez temprana, especialmente en mujeres, y suelen acompañarse de comorbilidades psiquiátricas —como depresión, ansiedad, síntomas somatomorfos, trastornos disociativos, y antecedentes de abuso o estrés postraumático—; en un estudio, el 75% de los pacientes presentaron antecedentes de estrés postraumático, siendo el abuso sexual o físico predominante en más de la mitad, y la mitad tenían otro trastorno psiquiátrico concomitante [99-102].

Pregunta 27.10. - ¿Qué eficacia tienen las distintas formas de tratamiento de las crisis funcionales?

El tratamiento de las CF es un desafío y, en muchos casos, los resultados son limitados, con una persistencia de los mismos a lo largo del tiempo. Según la ILAE, tras el diagnóstico de CF, es fundamental seguir ciertas estrategias [103].

Comunicación estructurada del diagnóstico: Se recomienda presentar la información de manera positiva, enfatizando que “no se trata de epilepsia”, evitando juicios de valor y términos despectivos como “pseudocrisis”. Es esencial explicar que las CF son reales y no fingidas, aclarando que los MAC no son necesarios y que el asesoramiento psicológico es una opción eficaz. Este primer paso es clave para generar confianza en el paciente y mejorar la adherencia al tratamiento. Aproximadamente el 50% de los pacientes quedan asintomáticos tras la comunicación del diagnóstico, aunque es frecuente la reaparición de crisis con el tiempo [104].

Evaluación psiquiátrica y tratamiento adecuados: Existe cierta incertidumbre diagnóstica y terapéutica respecto a las CF en el ámbito de la salud mental. En una RS que incluyó 30 estudios y la opinión de 3.900 profesionales sanitarios, se identificó que las CF suelen considerarse una patología menos grave, con cierto grado de voluntariedad, y que su manejo se percibe como desafiante. Además, no hay un consenso claro sobre qué especialidad debe liderar el tratamiento. Esto pone de manifiesto la necesidad de una mejor capacitación y de un cambio de actitud en algunos profesionales para optimizar el abordaje terapéutico [105].

Intervención psicoterapéutica individual o familiar: Los estudios sugieren que diversas intervenciones psicológicas pueden reducir la frecuencia de las CF. La terapia cognitivo-conductual (TCC) ha demostrado ser particularmente efectiva. Un estudio multicéntrico comparó la eficacia de la TCC sola, de la sertralina sola, de la TCC combinada con sertralina y de los cuidados médicos estándar. Los mejores resultados se obtuvieron con la combinación de TCC y sertralina, logrando una reducción del 59,3 % en las crisis, seguida de la TCC sola con una reducción del 51,4 %. La terapia psicodinámica

también ha mostrado beneficios en la reducción de la frecuencia y la gravedad de los CF, así como en la mejora del bienestar psicológico y de la calidad de vida. Otros enfoques, como la hipnosis, la desensibilización y el reprocesamiento mediante movimientos oculares, así como un entrenamiento en el control de la respiración, han sido estudiados en casos aislados sin evidencia concluyente [106].

Además, diversos meta-análisis han evaluado la eficacia de las intervenciones psicológicas en adultos con CF. Un estudio publicado con 898 participantes, encontró que estas terapias mejoran significativamente la calidad de vida y el bienestar psicológico, con un tamaño de efecto moderado ($d = 0.51$), siendo la TCC especialmente efectiva [107]. Otro MA con 1.300 pacientes mostró que aproximadamente el 40% logró estar libre de CF al finalizar el tratamiento, con mejoras en la intensidad y severidad [108]. Por su parte, un estudio evaluó la eficacia de la TCC en 450 participantes y concluyó que se asocia con una mayor probabilidad de libertad de CF y con mejoras en la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de ideación suicida o de autolesiones [109].

Intervención farmacológica precoz: Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo evaluó el uso de sertralina (25-200 mg/día) en 38 adultos con CF confirmadas por video-EEG. Los pacientes tratados con sertralina redujeron sus CF en un 45%, mientras que el grupo placebo experimentó un ligero aumento del 8% [110]. Se ha demostrado que la retirada precoz de los MAC mejora la evolución de los pacientes, reduciendo la frecuencia de las CF y la necesidad de medicación de rescate [111].

Pronóstico y evolución a largo plazo: Un estudio de seguimiento de 187 pacientes mostró que el 38% continuaban presentando CF en la primera o segunda consulta de seguimiento. Los principales factores de persistencia fueron la presencia de depresión, ansiedad, trastorno de personalidad, antecedentes de abuso y problemas económicos [112]. En un análisis a más largo plazo de 52 pacientes contactados entre 1 y 16 años después del diagnóstico, solo el 37% no había tenido CF en el último año. Aquellos con crisis persistentes mostraron una peor calidad de vida y mayor deterioro psicológico. Se identificó que factores como la extroversión, una menor carga psicopatológica y el diagnóstico en edad temprana favorecían una evolución más favorable, lo que resalta la importancia de un diagnóstico precoz y un abordaje terapéutico adecuado desde el inicio [113].

Evidencias	Nivel
La comunicación adecuada del diagnóstico mejora significativamente la evolución de las CF	II
La TCC es efectiva para reducir frecuencia y gravedad de CF	I
El uso de sertralina en combinación con TCC puede mejorar la respuesta terapéutica	I
Las CF presentan alta comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad, TEPT, etc.)	III
El pronóstico es más favorable con diagnóstico temprano y abordaje multidisciplinar	II

<

>

Recomendaciones	Grado
Se debe promover en la práctica clínica la evaluación sistemática y tratamiento precoces de la depresión en epilepsia por su frecuente asociación, incremento de morbimortalidad y disminución de calidad de vida	B
Se recomienda el uso habitual de la escala “Inventario de depresión en trastornos neurológicos en pacientes con epilepsia” (NDDI-E) para la detección de depresión por su brevedad, validez y fiabilidad	B
Se sugiere evitar el uso de LEV, PER, PB/PRM, TPM, VGB y ZNS en PcE que presenten o tengan riesgo de depresión	C
Se aconseja evitar el uso de ESM, LEV, PER, PHT, TPM, VGB y ZNS en PcE que presenten o tengan riesgo de psicosis	C
El uso de CBZ, ESL, LTG, OXC y VPA sería una buena opción para PcE y trastornos afectivos comórbidos	C
El uso de BZD, ISRS, GBP y PGB podría ser útil en PcE y ansiedad comórbida	C
Evitar el uso de clozapina, olanzapina, quetiapina, clomipramina, bupropión IR y alprazolam en PcE	B
ISRS, IRSN y ATC pueden considerarse seguros a dosis terapéuticas, aunque los ATC deben usarse con precaución por efectos adversos	B
Priorizar ISRS (citalopram, escitalopram, sertralina) por su menor interacción con MAC	B
No utilizar psicofármacos sin ajustar posibles interacciones con MAC	R-SAdE
Utilizar vídeo-EEG como estándar diagnóstico para confirmar CF	A
Transmitir el diagnóstico de CF de forma estructurada, evitando estigmas o términos peyorativos	A
Explicar claramente que las CF no son epilepsia y no requieren MAC	A
Realizar evaluación psiquiátrica integral y multidisciplinaria	B
Emplear psicoterapia, especialmente TCC, como tratamiento de primera línea	A
Considerar sertralina en casos seleccionados con comorbilidad depresiva	B
Retirar MAC cuando se confirme diagnóstico de CF	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Mula M, Kanner A, Jetté N, Sander JW. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2020;11 2:112-20. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000874.
2. Cappelletto P, Accolla C, Preti M, Pisano T, Barba C, Guerrini R. Psychiatric disorders in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: A narrative review. *Epilepsia Open*. 2025;10(1):74-84. DOI: 10.1002/epi4.13122.
3. Kwon CS, Rafati A, Gandy M, Scott A, Newton CR, Jette N. Multipsychiatric Comorbidity in People With Epilepsy Compared With People Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2024 Aug 13; 103(3): e209622. DOI: 10.1212/WNL.00000000000209622.
4. Ahlqvist VH, Dardani C, Madley-Dowd P, Forbes H, Rast J, Zhong C, et al. Psychiatric comorbidities in epilepsy: population co-occurrence, genetic correlations and causal effects. *Gen Psychiatry*. enero de 2024;37(1): e101201. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101201.
5. Pisani F, Pisani LR, Barbieri MA, Leon J de, Spina E. Optimization of Therapy in Patients with Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Key Points. *Curr Neuroparmacol*. 2022; 21: 1755-66. DOI: 10.2174/1570159X20666220526144314.
6. Helmstaedter C, Witt JA. Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1 de octubre de 2012; 53(10):1765-73. DOI: 10.1111/J.1528-1167.2012.03602.X.
7. Jansen C, Francomme L, Vignal J, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, et al. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 288-96. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.046.
8. Odhiambo MA, Kaingu GK, Mumbo M, Kipper K, Sander JW, R.J.C. Newton C, et al. The association of polytherapy and psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav*. febrero de 2025; 163: 110215. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110215.
9. Kanner A. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:106-16. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.243.
10. Kwon CS, Rafati A, Ottman R, Christensen J, Kanner AM, Jetté N, et al. Psychiatric Comorbidities in Persons With Epilepsy Compared With Persons Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 1 de enero de 2025;82(1):72. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.3976.
11. Rocamora R, Chavarría B, Pérez E, Pérez-Enriquez C, Barquilla A, Oliveira Panadés L et al. Mood Disturbances, Anxiety, and Impact on Quality of Life in Patients Admitted to Epilepsy Monitoring Units. *Front Neurol*. 28 de octubre de 2021; 12: 761239. DOI: 10.3389/FNEUR.2021.761239.
12. Kirsten M. Fiest, PhD; Khara M. Sauro, PhD; Samuel Wiebe, MD, MSc. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88:296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
13. Adwok N, Govind R, Faiman I, Richardson MP. Epilepsy in acute psychiatric inpatient settings: Prevalence, treatment gaps, and mortality. *Epilepsy Behav [Internet]*. 1 de febrero de 2025;163. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110245.
14. Kanner AM. Psychiatric comorbidities and epilepsy: is it the old story of the chicken and the egg? *Ann Neurol*. 1 de agosto de 2012;72(2):153-5. DOI: 10.1002/ANA.23679.
15. Shafti SS, Memarie A, Rezaie M, Hamidi M. Seizure in Psychiatric Inpatients: A Retrospective Local Study. *Arch Neurol Neurosci*. 24 de agosto de 2019;5(1):1-4. DOI: 10.33552/ANN.2019.05.000601.
16. Bolling-Ladegaard E, Dreier Werenberg J, Lessing Vedel L, Budtz-Jorgensen E, Lolk K, Christensen K. Directionality of the Association Between Epilepsy and Depression. *Neurology*. 22 de noviembre de 2022; 100: e932-42. DOI: 10.1212/WNL.00000000000201542.
17. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. 7 de febrero de 2012;78(6):396-401. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245f461.

18. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for Shared Susceptibility to Epilepsy and Psychosis: A Population-Based Family Study. *Biol Psychiatry*. 1 de mayo de 2012;71(9):836-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.01.011.
19. Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Curr*. 2011 May;11(3):90-1. DOI: 10.5698/1535-7511-11.3.90.
20. Chang YT, Chen PC, Tsai IJ, Sung FC, Chin ZN, Kuo HT, et al. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: A population-based retrospective cohort study. *Epilepsia*. 2011;52(11):2036-42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03268.x.
21. Chou IC, Chang YT, Chin ZN, Muo CH, Sung FC, Kuo HT, et al. Correlation between Epilepsy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study. *Bonkowsky JL, editor. PLoS ONE*. 6 de marzo de 2013;8(3): e57926. DOI: 10.1371/journal.pone.0057926.
22. Brikell I, Ghirardi L, D'Onofrio BM, Dunn DW, Almqvist C, Dalsgaard S, et al. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry*. 15 de enero de 2018;83 (2): 173-80. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.006.
23. Khalifa OS, Ahmed NS, Nada M, Amin R. Comorbidity and clinical impacts of Attention-Deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in child and adolescent with epilepsy. *QJM Int J Med [Internet]*. 2020;113. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa054.006.
24. Kanner A. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia [Internet]*. 2011;52. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02907.x.
25. Karadag N, Shadrin A, O'Connell K, Hindley G, Rahman Z, Parker N, et al. Identification of novel genomic risk loci shared between common epilepsies and psychiatric disorders. *Brain*. 2023;146: 3392-403. DOI: 10.1093/brain/awad038.
26. Hećimović H. "Mood, psychosis and suicidal behavior in epilepsy". *Seizure Eur J Epilepsy*. septiembre de 2024; S1059131124002553. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.09.007.
27. Kanner A. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders?. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (12): 1093-1102.
28. Berg LVD, Weerd AD, Reuvekamp MF, Meere J. Cognitive control deficits in pediatric frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2019; 102. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106645.
29. Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, Mencaroni E, Cara G, Striano P, et al. Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Comorbidity. *Front Neurol [Internet]*. 2021;12. DOI: 10.3389/fneur.2021.775781.
30. Kılıçaslan EE, Türe H, Kasal MI, Çavuş NN, Akyüz D, Akhan G, et al. Differences in obsessive-compulsive symptom dimensions between patients with epilepsy with obsessive-compulsive symptoms and patients with OCD. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2019;102. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106640.
31. Viola V, Bisulli F, Cornaggia C, Ferri L, Licchetta L, Muccioli L, et al. Personality disorders in people with epilepsy: a review. *Front Psychiatry [Internet]*. 2024;15. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1404856.
32. Zhang DQ, Li FH, Zhu XB, Shun RP. Clinical Observations on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children With Frontal Lobe Epilepsy. *Brain & Development [Internet]*. 2010; 32: 10-16 DOI: 10.1177/0883073812470004.
33. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev*. 1 de enero de 2010;32 (1): 10-6. DOI: 10.1016/J.BRAINDEV.2009.03.005.
34. Orak SA, Bilaç Ö, Polat M, Sobay NS, Yalçın AH, Korkmaz R, et al. Neurocognitive effects and electrophysiological findings in ADHD and self-limiting centrotemporal spike wave epilepsy (SeLECTS) – A prospective tertiary care study. *Epilepsy Behav [Internet]*. 1 de agosto de 2024;157. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109900.
35. Almane DN, Jones JE, McMillan T, Stafstrom CE, Hsu DA, Seidenberg M, et al. The Timing, Nature, and Range of Neurobehavioral Comorbidities in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1 de diciembre de 2019;101: 47-52. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.011.

36. Qin S, Yang Z, Guan Z, Zhang J hu, Ping X, Lu Y, et al. Exploring the association between epilepsy and depression: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE [Internet]. 2022;17. DOI: 10.1371/journal.pone.0278907.
37. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973-82. DOI: 10.1111/epi.13769.
38. Sivakova NA, Kotsyubinsky AP, Lipatova LV. The structure of the non-psychotic mental disorders in patients with epilepsy with and without pharmacoresistance. *Zhurnal Nevrol Psikhiatrii Im Korsakova*. 1 de enero de 2017;117(2):10-4. DOI: 10.17116/JNEVRO20171172110-14.
39. Monteagudo-Gimeno E, Sánchez-González R, Raduà-Castaño J, Fortea-González L, Boget-Llucíà T, Carreño-Martínez M, et al. Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy. *Heliyon*. octubre de 2023;9(10): e20903. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20903.
40. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicidal attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4(3):31-38. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.08.019.
41. Wang H, Zhang Y, Tan G, Chen D, Fu Y, Liu LL. Suicidality and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry [Internet]*. 2023;14. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1097516.
42. Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: A meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav*. 1 de septiembre de 2005;7(2):305-10. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.05.010.
43. Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R, Tran BX, Thu GV, Nguyen LH, et al. A Meta-Analysis of the Rates of Suicide Ideation, Attempts and Deaths in People with Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health*. enero de 2019;16(8):1451. DOI: 10.3390/ijerph16081451.
44. Guo W, Li YX, Zhang Y, Lv X rui, Wang S xue, Zhang S yuan, et al. Risk analysis of depression among adult patients with epilepsy of different sex: a retrospective single-center study from China. *Front Psychiatry [Internet]*. 2023;14. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1283983.
45. Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav [Internet]*. 1 de mayo de 2020;106. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107030.
46. Zhang Y, Wang H, Liu L. Risk factors of suicide-related events in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 1 de agosto de 2024; 120:72-82. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.06.016.
47. Shi W, Sun H, Peng W ping, Chen Z, Wang Q, Lin W, et al. Prevalence and risk factors of anxiety and depression in adult patients with epilepsy: a multicenter survey-based study. *Ther Adv Neurol Disord [Internet]*. 2023;16. DOI: 10.1177/17562864231187194.
48. Kalayu M, Alefe S, Berhe H, Tsegabirhan H, Embafrash M. Determinants of Depression among Adult Epileptic Patients, in Ayder Comprehensive Specialized Hospital and Mekelle General Hospital, Tigray, Ethiopia. Case Control Study. *J Psychiatry Ment Health [Internet]*. 2024; 8(1). DOI: 10.16966/2474-7769.150.
49. Kim SJ, Kim HJ, Jeon J, Kim HW, Lee SA. Clinical factors associated with suicide risk independent of depression in persons with epilepsy. *Seizure-European Journal of Epilepsy*. 80, 86–91. <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2020.05.026>.
50. Faiman I, Hodsoll J, Jasani I, Qureshi M. Sociodemographic and clinical risk factors for suicidal ideation and suicide attempt in functional/dissociative seizures and epilepsy: a large cohort study. *BMJ mental health [Internet]*. 27, 1: 2024;27: e300957. DOI: 10.1136/bmjment-2023-300957.
51. Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I et al. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Public Health*. 64, 265-83. DOI: 10.1007/s00038-018-1196-1.

52. Khalid Z, Momotaz H, Briggs F, Cassidy KA, Chaytor NS, Fraser RT, et al. Depressive Symptoms in Older versus Younger People with Epilepsy: Findings from an Integrated Epilepsy Self-Management Clinical Research Dataset</p> J Multidiscip Healthc. 3 de diciembre de 2019; 12: 981-8. DOI: 10.2147/JMDH.S227184.
53. Piedad J, Rickards H, Besag F, Cavanna A. Beneficial and Adverse Psychotropic Effects of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy. CNS Drugs. 2012; 26: 319-35. DOI: 10.2165/11599780-000000000-00000.
54. Kanemoto K, Nishida T. Psychiatric Symptoms of Patients With Epilepsy: Characteristics of Psychiatric Adverse Events by Novel Antiepileptic Medications]. Brain Nerve. 1 de abril de 2023; 75 4(4):375-89. DOI: 10.11477/mf.1416202343.
55. Calle-López Y, Ladino LD, Benjumea-Cuartas V, Castrillón-Velilla D, Tellez-Zenteno JF, Wolf P. Forced normalization: A systematic review. Epilepsia. 1 de agosto de 2019;60(8):1610-8. DOI: 10.1111/EPI.16276.
56. Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? Epilepsia. mayo de 2009;50(5):978-86. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02012.x.
57. Klein P, Devinsky O, French JA, Harden C, Krauss G, McCarter R, et al. Suicidality Risk of Newer Antiseizure Medications: A Meta-analysis. JAMA Neurol [Internet]. 2021. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2480.
58. Porwal MH, Razzak AN, Kumar V, Obeidat AZ, Sharma U. An analysis of suicidal and self-injurious behavior reports with antiseizure medications in the FDA adverse event database. Epilepsy Res. 1 de julio de 2024; 203: 107382. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107382.
59. Koseki T, Horie M, Kumazawa S, Nakabayashi T, Yamada S. A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database. Front Psychiatry. 9 de enero de 2023; 13: 1091386. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1091386.
60. Chen B, Detyniecki K, Choi H, Hirsch L, Katz A, Legge A, et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 1 de mayo de 2017; 21(3):441-9. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.02.003.
61. Villanueva V, Artal J, Alvarez-Cabeza C, Campos D, Castillo A, Flórez G et al. Proposed Recommendations for the Management of Depression in Adults with Epilepsy: An Expert Consensus. Neurol Ther. 24 de enero de 2023;12(2):479-503. DOI: 10.1007/s40120-023-00437-0.
62. Siebenbrodt K, Willems LM, Podewils FV, Cross PM, Streber M et al. Determinants of quality of life in adults with epilepsy: a multicenter, cross-sectional study from Germany. Neurol. Res. 2023; 5 (41): 1-10. DOI: 10.1186/s42466-023-00265-5.
63. Beyene DA, Demsie DG, Tafere C, Yazie TS, Endeshaw D et al. Health-related quality of life and associated factors among epilepsy patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Front. Neurol. 5 de marzo de 2025; 16: 1546911. DOI: 10.3389/fneur.2025.1546911.
64. Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, Jetté N. Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. Epilepsia. mayo de 2017;58(5):695-705. DOI: 10.1111/epi.13651.
65. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets. Epilepsy Behav. 2013; 26: 440-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.09.018.
66. Dang YL, Foster E, Lloyd M, Rayner G, Rychkova M, Ali R, et al. Adverse events related to antiepileptic drugs. Epilepsy Behav [Internet]. 2020; 115. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107657.
67. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. CNS Drugs. octubre de 2022;36(10):1079-111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9.

68. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 1 de noviembre de 2017; 76: 24-31. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039.
69. Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatric Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018; 16 (2): 181-8. DOI: 10.1684/PNV.2018.0733.
70. Rocamora R, Ley M, Molins A, Toledo M, Sansa G et al. Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study. *Epilepsy Behav.* Febrero 2018; 79: 87-92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.10.032.
71. Li KY, Hsu CY, Yang YH. A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam. *Kaohsiung J Med Sci.* 2023;39: 104-14. DOI: 10.1002/kjm2.12648.
72. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules.* noviembre de 2020;10(11):1575. DOI: 10.3390/biom10111575.
73. Pietrafusa N, Falcicchio G, Russo E, Lattanzi S, Goffredo B, Simeoli R, et al. Cenobamate as add-on therapy for drug resistant epilepsies: effectiveness, drug to drug interactions and neuropsychological impact. What have we learned from real word evidence? *Front Pharmacol [Internet].* 2023; 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1239152.
74. Sourbron J, Lagae L. Fenfluramine: a plethora of mechanisms? *Front Pharmacol [Internet].* 12 de mayo de 2023;14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1192022.
75. Kakunje A, Shivanand P, Raghavendra S. Perampanel-associated Psychiatric Problems. *Arch Med Health Sci.* 1 de enero de 2024;12(1):114-5. DOI: 10.4103/amhs.amhs_228_23.
76. Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross Jh, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Dev Med Child Neurol.* 1 de junio de 2018;60(6):574-8. DOI: 10.1111/DMCN.13704.
77. Berlin HA, Koran LM, Jennie MA, Shapira NA, Chaplin W, Pallanti S et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate Augmentation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (5): 716-21. DOI: 10.4088/JCP.09m05266gre.
78. Nourredine M, Jurek L, Auffret M, Iceta S, Grenet G, Kassai B et al. Efficacy and safety of topiramate in binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. *Cns Spectr.* 1 de octubre de 2021;26(5):459-67. DOI: 10.1017/S1092852920001613.
79. López-Maza S, Gifreu A, Fonseca E, Quintana M, Santamarina E, Abaira L et al. Efficacy of Perampanel in Nocturnal Seizures in Adult Patients with Epilepsy. *Acta Neurol Scand [Internet].* 21 de febrero de 2024. DOI: 10.1155/2024/5534808.
80. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345-54. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.09.023.
81. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 16;4(4):CD010682. DOI: 10.1002/14651858.CD010682.pub3.
82. Detyniecki K. Do psychotropic drugs cause epileptic seizures? A review of the available evidence. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022; 55: 267-279. DOI: 10.1007/7854_2021_226.
83. Gopaul M, Altalib H. Do psychotropic drugs cause seizures? *Epilepsy Behav Rep.* 2024 May 26; 27: 100679. DOI: 10.1016/j.ebr.2024.100679.
84. Theocharia E, Cock H, Lozsadi D, et al. Brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy Behav* 2019; 90: 129-31. DOI: org/10.1016/j.yebeh.2018.11.032.
85. Gilliam FG, Black KJ, Carter J, et al. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy. *Ann Neurol* 2019; 86: 552-60. DOI: 10.1002/ana.25561.

86. Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, Guekht A, Hecimovic H, Kanemoto K, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(8):1750-1766. DOI:10.1111/epi.16962.
87. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl.1): 3-12. DOI: 10.1111/epi.12100.
88. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A Network MetaAnalysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 97-107. DOI: 10.1093/ijnp/pyx070.
89. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the Lifespan Neurobehavioral Comorbidities of Epilepsy. *Lancet* 2012; 380: 1-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61455-X.
90. Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr* 2016; 21: 247-57. DOI: 10.1017/S1092852916000250.
91. Rheims, S., & Auvin, S. (2021). Attention deficit/hyperactivity disorder and epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000903.
92. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for ADHD in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727-738. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4.
93. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach: A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013; 54: 2005-18. DOI: 10.1111/epi.12356.
94. Doss RC, LaFrance WC Jr. Psychogenic non-epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2016; 18: 337-43. DOI: 10.1684/epd.2016.0873.
95. Syed TU, LaFrance WC Jr, Kahriman ES, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol* 2011; 69: 997-1004. DOI: 10.1002/ana.22345.
96. Kanner AM, Parra J, Frey M, et al. Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome. *Neurology* 1999; 53: 933-8. DOI: 10.1212/wnl.53.5.933.
97. Popkirov S, Jungilligens J, Grönheit W, et al. Diagnosing psychogenic nonepileptic seizures: Video-EEG monitoring, suggestive seizure induction and diagnostic certainty. *Epilepsy Behav* 2017: 54-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.027.
98. Kutlubaev MA, Xu Y, Hackett ML, et al. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav* 2018; 89: 70-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.010.
99. Diprose W, Sundram F, Menkes DB. Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 56: 12330. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.12.037.
100. Moreira AB, Knochenhauer AE, Froehner GV, Schwarzbald ML, Asadi-Pooya AA, Demarchi IG, et al. Prevalence of ictal injuries in functional (psychogenic nonepileptic) seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2023 Nov;64(11):3082-3098. DOI: 10.1111/epi.17752. Epub 2023 Sep 11.
101. Van Patten R, Austin TA, Cotton E, Chan L, Bellone JA, Mordecai K, et al. Cognitive performance in functional seizures compared with epilepsy and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2024 Jul;11(7):516-525. DOI: 10.1016/S2215-0366(24)00132-9.
102. Higson L, O'Brien TJ, Chen Z, Rayner G, Alpitsis R, Winton-Brown T. Characterisation of psychological and neurocognitive processes accompanying functional seizures. *Epilepsy Behav*. 2024 Dec; 161: 110117. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110117.

103. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al; International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133-8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x.
104. Doss RC, LaFrance WC Jr. Psychogenic non-epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2016; 18: 337-43. DOI: 10.1684/epd.2016.0873.
105. Rawlings GH, Reuber M. Health care practitioners' perceptions of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review of qualitative and quantitative studies. *Epilepsia* 2018; 59: 1109-23. DOI: 10.1111/epi.14189.
106. Carlson P, Nicholson Perry K. Psychological interventions for psychogenic non-epileptic seizures: A meta-analysis. *Seizure* 2017; 45: 142-50. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.12.007.
107. Gaskell C, Power N, Novakova B, Simmonds-Buckley M, Reuber M, Kellett S, et al. A meta-analytic review of the effectiveness of psychological treatment of functional/dissociative seizures on non-seizure outcomes in adults. *Epilepsia*. 2023 Jul;64(7):1722-1738. DOI: 10.1111/epi.17626.
108. Gaskell C, Power N, Novakova B, Simmonds-Buckley M, Kerr WT, Reuber M, et al. A meta-analytic evaluation of the effectiveness and durability of psychotherapy for adults presenting with functional dissociative seizures. *Seizure*. 2024 Jul; 119: 98-109. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.05.016.
109. Moro P, Lattanzi S, Beier CP, Di Bonaventura C, Cerulli Irelli E. Cognitive behavioral therapy in adults with functional seizures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav*. 2024 Oct; 159: 109981. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109981.
110. LaFrance WC Jr, Keitner GI, Papandonatos GD, et al. Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2010; 75: 1166-73. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d5a9.
111. Oto M, Espie CA, Duncan R. An exploratory randomized controlled trial of immediate versus delayed withdrawal of antiepileptic drugs in patients with psychogenic nonepileptic attacks (PNEAs). *Epilepsia* 2010; 51: 1994-9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02696.x.
112. McKenzie P, Oto M, Russell A, et al. Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology* 2010; 74: 64-9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c7da6a.
113. Walther K, Volbers B, Erdmann L, et al. Psychological longterm outcome in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2019; 60: 669-78. DOI: 10.1111/epi.14682.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

28

Profilaxis de las crisis epilépticas en situaciones específicas:

Traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y perioperatorio neuroquirúrgico.

AUTORES:

- *Julia Casado Ruiz*
- *Maria Begoña Gómez González*

REVISOR:

- *Pablo Cabezudo García*

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.

Introducción

Después de un traumatismo craneoencefálico (TCE), especialmente en el moderado/grave, existe riesgo de aparición de crisis epilépticas tempranas, también llamadas precoces (CEP) (en los primeros 7 días del traumatismo) o tardías (después de 7 días) (CET), cuyas bases biológicas parecen ser distintas y condicionar diferente respuesta a la profilaxis anticrisis.

La severidad del TCE suele establecerse en adultos según la puntuación obtenida en la escala de comas de Glasgow (GCS): leve (14 a 15 puntos), moderado (9 a 13 puntos) o severo/grave (menos de 9 puntos) [1]. Los factores de riesgo descritos para CEP serían: una puntuación en GCS inferior a 10, aparición de crisis en las primeras 24 horas, amnesia postraumática de más de 30 minutos de duración, fractura craneal (sobre todo hundimiento), carácter penetrante del traumatismo, aparición de hematoma subdural, epidural o intracerebral, aparición de contusión cortical, y el hábito enólico [2].

Actualmente, la evidencia y el consenso sobre la seguridad y la eficacia de la profilaxis de las crisis epilépticas son dispares. Las guías de la Brain Trauma Foundation recomiendan administrar fenitoína (PHT) durante 7 días tras un TCE grave para prevenir las CEP si se considera que el beneficio global supera a las complicaciones asociadas a dicho tratamiento [3]. Sin embargo, estos estudios no han mostrado beneficios y sí han señalado posibles efectos perjudiciales, aunque muchos están limitados por su diseño retrospectivo [4].

Pregunta 28.1. En pacientes TCE moderado-severo, la administración preventiva de medicamentos anticrisis (MAC), frente a su no administración, ¿Reduce las CEP postraumáticas?

La utilización de profilaxis con medicamentos MAC en el TCE moderado o severo no está sujeta a un consenso suficientemente amplio ni a fuertes evidencias que la respalden, y hay notable variabilidad en su implementación [5], sin que la mayoría de los profesionales la empleen [6]. Esto se debe a que la mayor parte de los trabajos publicados es de carácter retrospectivo, y los resultados, a veces contradictorios.

Temkin et al, en un ensayo aleatorizado doble ciego de 1990, demostró una disminución significativa de la frecuencia de CEP en los pacientes con TCE severo tratados con PHT [7]. En la revisión Cochrane más reciente al respecto, publicada en 2015, también concluyen una evidencia, aunque “de baja calidad”, de que el tratamiento profiláctico con PHT o carbamazepina (CBZ) es eficaz para reducir la frecuencia de CEP en pacientes con TCE, pero no hubo diferencias en cuanto a mortalidad [8]. Una revisión sistemática de 2019, donde se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados y 6 estudios observacionales, objetivó una evidencia modesta en la eficacia para prevenir CEP de la profilaxis con MAC [9]. La tasa de crisis postraumáticas durante la profilaxis, mayoritariamente con levetiracetam (LEV), fue baja en un estudio retrospectivo de 2023 de militares con TCE moderado-severo [10]. En un metaanálisis de 2024 sobre TCE leve-moderado se objetivó una pequeña reducción estadísticamente significativa de CEP, pero dada la discreta reducción del riesgo absoluto y la baja prevalencia de CEP, debía sopesarse utilizar profilaxis con MAC frente a la posibilidad de efectos adversos [11]. Finalmente, en concreto PHT y LEV mostraron reducción del riesgo de CEP en otra revisión sistemática de 2024 sobre TCE sin especificar su gravedad [12]. Y, sin embargo, otra revisión sistemática y metaanálisis de 2024 no encontró diferencias entre utilizar o no profilaxis con MAC para evitar CEP en el TCE moderado-severo [13]. En otra investigación de 2019, retrospectiva, no había diferencias estadísticas en cuanto a CEP si se administraba profilaxis con MAC, tanto en TCE leve como en moderado-severo [14]. En un estudio retrospectivo de 2020 en pacientes con TCE sin especificar gravedad estableció que la profilaxis con MAC no fue efectiva en la prevención de crisis epilépticas postraumáticas sin distinguir CEP o CET [15].

<

Evidencias	Nivel
La profilaxis con PHT en TCE severo reduce significativamente las CEP en la primera semana	I
Los MAC reducen las CEP tras TCE frente a placebo/no tratamiento, especialmente en TCE moderado-grave	II
No existe consenso sobre el uso sistemático de profilaxis con MAC en TCE moderado-severo; los resultados y la práctica clínica son heterogéneos	III

>

Pregunta 28.2 - En pacientes con TCE moderado-severo, la administración preventiva de MAC, frente a su no administración, ¿reduce las CET postraumáticas?

Una revisión sistemática y metaanálisis de 2024 no encontró diferencias utilizar o no MAC para evitar CET en el TCE moderado-severo [13]. En la misma línea, un trabajo realizado en combatientes con TCE de cualquier gravedad no confirmó asociación entre el uso de MAC profiláctica y la ocurrencia de CET [16]. Tampoco se evidenció en otro estudio que el uso de precoz de MAC profiláctica en pacientes con TCE moderado influyera en la aparición de CET, pero sí parece que su uso tardío (7 días y medio después del TCE) podría reducir la incidencia de CET [17]. Este hallazgo es aislado y contrasta con revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías actuales, que no encuentran beneficio del uso de MAC profiláctica sobre las CET ni de su prolongación más allá de 7 días. En la revisión Cochrane de 2015 anteriormente citada tampoco encontraron reducción en las CET con el uso de MAC profiláctica [8].

Evidencia	Nivel
La profilaxis con MAC no reduce la incidencia de CET en el TCE moderado-severo	I

Pregunta 28.3 - En pacientes con TCE moderado-severo, la utilización de MAC de nueva generación como LEV en comparación con otros clásicos como PHT, ¿Es más efectiva en la prevención de crisis epilépticas postraumáticas?

En la revisión Cochrane de 2015, concluyen que PHT no es superior a LEV y valproico (VPA) en la reducción de CEP y CET [8]. Esto mismo se objetivó en una revisión sistemática más reciente de 2019 sobre TCE severo [9]. Aunque no había distinción entre PHT y LEV en cuanto a CEP, una guía de práctica clínica de 2024 sobre profilaxis de crisis epilépticas en pacientes adultos con TCE moderado-severo apunta una tendencia a menor tasa de CET y de efectos adversos con LEV [13]. En otra revisión sistemática, de 2024, relativa a TCE de cualquier severidad, PHT y LEV sí se asociaban a reducción del riesgo de CEP, a diferencia de CBZ y VPA [12].

El perfil de efectos adversos de cada MAC puede inclinar la balanza hacia la elección de uno u otro fármaco. Un ensayo clínico aleatorizado de 2009 que comparó LEV con PHT para la profilaxis de pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neuroquirúrgica (89 % con TCE) reveló una eficacia equivalente en la prevención de crisis, pero con mejores resultados funcionales a los seis meses en el grupo tratado con levetiracetam [18]. La dosis de LEV utilizada en este ensayo fue una carga en 60 minutos de 20 mg/kg seguida de 1000 mg cada 12 horas.

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2016 y que aborda la seguridad de LEV frente a PHT en la profilaxis de pacientes con TCE, el primero obtuvo un mejor perfil de seguridad [19]. De nuevo comparando PHT con LEV, en un estudio retrospectivo de 2020 con TCE de cualquier severidad, habiendo similar efectividad con ambos fármacos, PHT acarreó más sensación de mareo y más prolongadas estancias hospitalarias [20]. No se detectó mayor incidencia de efectos conductuales empleando LEV como profilaxis respecto de PHT en un estudio retrospectivo sobre TCE de cualquier severidad publicado en 2021 [21]. Comparando PHT con lacosamida (LCM) en un trabajo retrospectivo de 2019, no había diferencias en la aparición de CEP en TCE de cualquier severidad, pero sí mejor tolerancia de la segunda [22].

En cuanto a dosis, en un estudio retrospectivo de 2023, la dosis de LEV que se relacionó con menores tasas de CEP en TCE de cualquier severidad fue la inferior o igual a 1000 mg al día frente a otras superiores [23], sin alcanzar la significación estadística, mientras que en otro retrospectivo publicado en 2023 fue más efectiva la dosis superior a 1000 mg al día [24].

Evidencias	Nivel
PHT y LEV muestran efectividad comparable en la profilaxis de CEP, pero LEV se asocia a menos efectos adversos y mayor facilidad de uso	II-III
No existe consenso sobre la dosis óptima de LEV en la profilaxis de TCE, con resultados contradictorios en estudios retrospectivos	III

Pregunta 28.4 - En pacientes con TCE moderado-severo, ¿La pauta de 7 días de profilaxis con MAC es más efectiva que pautas con una duración diferente para disminuir la frecuencia de crisis epilépticas postraumáticas?

En la revisión Cochrane de 2015 se determinó que prolongar la profilaxis con MAC más allá de los primeros 7 días tras el TCE no reducía la incidencia de CET [8]. Las guías de la Brain Trauma Foundation recomiendan administrar fenitoína durante 7 días tras un TCE grave [3].

Una revisión sistemática y metaanálisis de 2024 analizó la duración óptima de la profilaxis (≤ 7 días versus > 7 días) y no encontró diferencias en la incidencia de CEP ni CET, pero las pautas largas parece que se asociaron a un peor desenlace cognitivo y peores efectos adversos graves [13].

Un estudio retrospectivo de 2023 concluyó que la profilaxis con LEV durante 7 días es adecuada y que prolongarla más allá de este periodo no aportaba beneficios adicionales [25]. Finalmente, un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y ciego simple (India, 2022) comparó 7 frente a 21 días de PHT en TCE, sin encontrar diferencias en la incidencia de CEP ni CET. El grupo tratado durante 21 días presentó, sin embargo, más efectos adversos (hipersensibilidad cutánea, alteraciones hematológicas) [26].

Evidencias	Nivel
Las pautas de profilaxis cortas (≤ 7 días) no son inferiores a las pautas prolongadas (> 7 días) para la prevención de CEP y CET	II-III
Las pautas de profilaxis prolongadas (> 7 días) se asocian a mayor riesgo de efectos adversos	II-III

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Introducción

La incidencia de crisis epilépticas tras una hemorragia subaracnoidea (HSA) varía considerablemente en la literatura, debido principalmente a diferencias en los criterios de selección de pacientes, la definición de las convulsiones post-HSA y el uso MAC profilácticos tras el ingreso. Mientras que los primeros estudios estimaban un riesgo de crisis hasta en el 26 %, investigaciones más recientes sugieren una incidencia menor, situada entre el 8 % y el 15 % [27,28], debido a la implantación más extendida de la monitorización electroencefalográfica (EEG) que ha permitido mejorar el diagnóstico. Las crisis en relación con HSA se clasifican según en el momento de su aparición, pero no existe un acuerdo en la literatura para esta clasificación. Se pueden diferenciar entre crisis de inicio (inmediatamente tras el sangrado, 24 horas), CEP (ocurren en las dos primeras semanas de la HSA) y CET (aparecen o continúan después de dos semanas). También pueden clasificarse en relación temporal al procedimiento quirúrgico, habiendo crisis epilépticas postoperatorias tempranas y tardías con una incidencia del 2,3% y del 5,5%, respectivamente [29]. Otra manera de clasificarlas sería en las que tienen lugar durante los primeros 7 días (precoces) y a partir de una semana post HSA (tardías) [27].

Uno de los principales motivos para considerar el tratamiento profiláctico en estos pacientes es el riesgo de resangrado en caso de crisis, especialmente en aquellos con aneurismas no tratados. Además, la presencia de crisis de inicio se ha asociado de manera independiente con un peor pronóstico y una mayor mortalidad [30-33]. Sin embargo, diversos estudios han señalado que el uso de MAC puede tener un impacto negativo en el pronóstico debido a sus efectos adversos, sin observarse un claro beneficio en la prevención de crisis tanto precoces como tardías. Cabe destacar el reciente metaanálisis de Frontera J et al, en el que se incluyen distintos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y se posicionan contra la profilaxis con MAC, ya que los resultados obtenidos tanto en la prevención de crisis precoces como tardías fueron no significativos, observando además una gran heterogeneidad y alto riesgo de sesgos. Se indica que en caso de iniciarla sea con levetiracetam y utilizando una pauta corta de menos de 7 días, dado que no se observaron diferencias en cuanto a reducción de crisis comparado con fenitoína, pero sí un menor riesgo de efectos adversos ($p > 0,05$). Además, resalta la importancia de identificar los pacientes con mayor riesgo de crisis ya que en estos sí podría observarse un beneficio [34].

En este sentido, en los últimos años múltiples estudios han identificado factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de epilepsia, definida según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), post-HSA, entre ellos el hipotiroidismo, la anemia y la taquicardia prolongada [32]. Asimismo, se ha observado una mayor predisposición a estatus epiléptico no convulsivo en pacientes con un Glasgow Score < 13 o una escala de Hunt y Hess ≥ 3 al ingreso [31], y de epilepsia en aquellos que presentaban edema cerebral, requirieron una craneotomía descompresiva, desarrollaron hidrocefalia [31,32] o fueron sometidos a clipaje aneurismático [35].

Debido a la controversia actual sobre la necesidad del tratamiento profiláctico de las crisis en estos pacientes, surgen varias preguntas clave que abordaremos en los siguientes apartados.

Pregunta 28.5 - En pacientes con hemorragia subaracnoidea, la administración profiláctica de medicamentos anticrisis, en comparación con no administrar tratamiento, ¿reduce la incidencia de crisis epilépticas?

La revisión Cochrane de 2013 [36] concluyó que los estudios disponibles sobre el uso de MAC profilácticos tras HSA son limitados y heterogéneos, con calidad de la evidencia de baja a moderada, y que no permiten establecer conclusiones firmes sobre su eficacia para prevenir crisis epilépticas ni sobre su seguridad.

Estudios retrospectivos posteriores tampoco han demostrado un beneficio claro. Un análisis de 2016 [37] no observó reducción significativa en la incidencia de crisis con el uso de MAC. De manera similar, un estudio de 2021 [38] con más de 300 pacientes con HSA aneurismática no encontró diferencias en la frecuencia de crisis entre quienes recibieron profilaxis y quienes no, pero sí sugirió peores desenlaces funcionales en los tratados. Esto último podría tener relación con una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo más graves en los tratados. Además, estudios observacionales han objetivado que el uso de fenitoína se asocia a peores resultados neurológicos y cognitivo [39].

Las guías más recientes de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA, 2023) recomiendan no usar de manera rutinaria profilaxis con MAC en HSA, aunque sí podría plantearse en pacientes con alto riesgo (aneurismas de arteria cerebral media rotos, hemorragia intraparenquimatosa, HSA de alto grado, hidrocefalia o infarto cortical). Además, desaconsejan el uso de fenitoína por su asociación con mayor morbilidad, sugiriendo en su lugar otros MAC cuando esté indicada profilaxis [40].

Evidencias	Nivel
Los estudios disponibles sobre profilaxis con MAC en HSA son limitados, heterogéneos y de baja calidad, por lo que no permiten establecer conclusiones firmes sobre su eficacia ni seguridad	III
Estudios retrospectivos no han demostrado beneficio claro de la profilaxis con MAC en la reducción de crisis epilépticas en pacientes con HSA	III
El uso de PHT como profilaxis se ha asociado a peores resultados neurológicos y cognitivos en series de casos y estudios observacionales	III

Pregunta 28.6 - En pacientes con HSA, el uso de LEV, en comparación con PHT u otros MAC, ¿es más eficaz en la prevención de crisis epilépticas?

Históricamente, la PHT fue el fármaco más utilizado en la profilaxis de convulsiones tras HSA, pero múltiples estudios han señalado su asociación con peores resultados neurológicos y cognitivos por lo que las guías de práctica clínica desaconsejan su uso [39].

En la última década, LEV ha sido evaluado frente a PHT y otros MAC. Una revisión sistemática y metaanálisis de 2022 (30 estudios, 7609 pacientes con TCE, HSA, hemorragia intracraneal o cirugía supratentorial) no encontró diferencias significativas en la incidencia de crisis entre LEV, placebo/no tratamiento o fenitoína/ácido valproico en el subgrupo de HSA. No obstante, sí se observó un menor número de efectos adversos con LEV [41].

La dosificación de LEV sigue siendo un punto de debate. Se ha observado que dosis superiores a 1000 mg/día pueden ser necesarias para prevenir crisis epilépticas, sin que esto suponga un aumento significativo en el riesgo de efectos adversos [24]. Un aspecto clave en este contexto es la función renal, ya que en pacientes neurocríticos se ha descrito un aumento del aclaramiento renal, lo que puede requerir dosis más elevadas para alcanzar niveles terapéuticos adecuados. En el estudio de Valdés et al [42], el uso de dosis más altas de LEV (750-1000 mg cada 12 horas) en pacientes neurocríticos se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas y una reducción en la incidencia de convulsiones en comparación con regímenes de dosis bajas (≤ 500 mg cada 12 horas). En esta misma línea el trabajo de Sime FB et al [43] evidenció que, en algunos pacientes neurocríticos con aumento del aclaramiento renal, podrían ser necesarias dosis de hasta 6 g/día de LEV para lograr niveles terapéuticos en sangre.

El VPA se ha usado en algunos centros, pero está limitado por el riesgo de hiperamonemia e incluso encefalopatía, especialmente en pacientes con HSA o bajo tratamiento concomitante con PHT o barbitúricos [44], y también mayor riesgo de trombocitopenia [45].

Evidencias	Nivel
La dosificación óptima de LEV no está claramente establecida. Dosis ≥ 1000 mg/día o regímenes ajustados al aclaramiento renal parecen más eficaces para alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas, sin incremento relevante de efectos adversos	III
El uso de VPA como profilaxis de las crisis epilépticas en HSA está limitado por riesgo de hiperamonemia, encefalopatía y trombocitopenia	III

Pregunta 28.7- En pacientes con HSA tratados con MAC, mantener el tratamiento ≤ 3 días, en comparación con duraciones más prolongadas, ¿reduce la incidencia de crisis y minimiza efectos adversos?

En los últimos años, varios estudios retrospectivos y observacionales han evaluado la duración óptima de la profilaxis con MAC tras HSA. De forma consistente, no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de crisis intrahospitalarias entre pautas cortas (≤ 3 días o ≤ 7 días) y tratamientos prolongados, mientras que estos últimos se asociaron a una mayor tasa de efectos adversos y a peores desenlaces funcionales [27,46,47].

La revisión sistemática y metaanálisis más reciente [28], así como las guías de la AHA/ASA de 2023, coinciden en que la profilaxis con MAC no debe mantenerse más allá de los primeros días, ya que no aporta beneficio adicional en la prevención de crisis y aumenta la morbilidad. Algunos expertos y en guías más antiguas recomiendan suspender la profilaxis una vez se haya asegurado el aneurisma [48].

Evidencias	Nivel
La profilaxis con MAC $> 3-7$ días no mostró mayor eficacia que la pauta de ≤ 3 días	IV
Las pautas > 3 días aumentan el riesgo de efectos adversos	IV

PROFILAXIS DE CRISIS PERIOPERATORIAS NEUROQUIRÚRGICAS.

Introducción

Las crisis epilépticas precoces tras una craneotomía constituyen una complicación perioperatoria relevante, con potencial impacto negativo sobre los resultados clínicos del paciente. En pacientes con tumores cerebrales, la incidencia de convulsiones en el periodo perioperatorio oscila entre el 5 y el 10 % en la mayoría de las series, dependiendo en gran medida del subtipo histológico. Estas crisis se han asociado con una estancia hospitalaria más prolongada, peor calidad de vida, reducción de la supervivencia global, incremento de la morbilidad y mayor riesgo de desarrollar epilepsia a largo plazo [49].

Pese a la amplia utilización de MAC en este contexto, la evidencia disponible actualmente no permite recomendar su uso profiláctico de forma sistemática [50]. Esta discrepancia entre la práctica clínica y la evidencia científica pone de relieve la necesidad de disponer de estudios robustos que permitan establecer recomendaciones claras y basadas en datos sólidos.

Pregunta 28.8 - En pacientes sometidos a neurocirugía, la administración profiláctica de MAC, en comparación con no administrar tratamiento profiláctico, ¿reduce la incidencia de crisis epilépticas postquirúrgicas?

En 2019, Joiner et al publicaron un metaanálisis basado en ECA en el que se observó una reducción del riesgo de crisis en la primera semana postoperatoria de neurocirugía oncológica en los pacientes que recibieron MAC [51]. No obstante, en 2020 la Cochrane publicó una revisión con ECA sobre la indicación de MAC en pacientes sometidos a craneotomía, que concluyó que no existía evidencia suficiente para

recomendar ni contraindicar el uso de MAC en este contexto [52]. El análisis crítico de los estudios incluidos en ambas revisiones revela que la mayoría de los ECA se realizaron en las décadas de 1980 y 1990, utilizando comparaciones entre placebo y fenitoína o fenobarbital. Estos trabajos presentan un alto riesgo de sesgos metodológicos, por lo que sus conclusiones tienen una aplicabilidad clínica limitada en la actualidad.

En relación con la patología oncológica, clásicamente se ha asociado un mayor riesgo de crisis a tumores localizados en regiones frontal o temporal, de crecimiento lento o con presencia de lesiones múltiples [53,54]. Sin embargo, en el estudio de cohortes pareadas publicado por Kamenova et al, al analizar estos factores, únicamente la isquemia cerebral postquirúrgica se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de crisis, recomendando en consecuencia el uso profiláctico de MAC en estos pacientes [55]. En este estudio no encontraron diferencias en la frecuencia de crisis postquirúrgicas entre pacientes que recibieron LEV y los que no.

En cuanto a la patología metastásica, algunos estudios han descrito una mayor incidencia de crisis en pacientes con metástasis de melanoma o de carcinoma de ovario. Sin embargo, en una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2024, estudiaron la eficacia de la profilaxis con MAC en pacientes con metástasis cerebral y no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de crisis [56]. De hecho, las guías de la American Academy of Neurology (AAN) desaconsejan su uso rutinario en pacientes sin antecedentes de epilepsia. [57]

En cuanto a los meningiomas, un estudio retrospectivo unicéntrico de 2022 objetivó que la profilaxis perioperatoria en meningiomas supratentoriales de convexidad y parasagitales era eficaz para evitar las crisis postoperatorias tempranas [58]. Un estudio retrospectivo analizó los factores de riesgo que se asociaban a la aparición de crisis en pacientes intervenidos de meningioma en los que no se prescribió MAC [59]. Identificó como factores de riesgo: calcificaciones intratumorales, un índice Ki 67 >7%, localización diferente a base de cráneo y puntuación en STAMPE2 (*Sensorimotor déficit, Tumor progression, Age < 55, Major surgical complication, Preoperative epilepsy, Epileptiform potentials on postoperative EEG, Edema*) modificada de 3 a 5. Otros estudios también han confirmado el STAMPE2 y localización diferente a base de cráneo como factores de riesgo. Por el contrario, los meningiomas de fosa posterior se asocian con un riesgo significativamente menor, por lo que no se justificaría el uso profiláctico de MAC en estos casos [60].

Respecto a los gliomas, en un estudio retrospectivo sobre la eficacia de la profilaxis postoperatoria en pacientes con glioblastoma (previa a la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud) se objetivó que en pacientes con IDH mutado (conocidos anteriormente como glioblastomas secundarios), el uso de las profilaxis reducía significativamente las crisis postoperatorias [61].

En resumen, la evidencia global es heterogénea, con ECA antiguos y múltiples estudios retrospectivos. Los resultados son inconsistentes, y las guías (AAN, Cochrane) no recomiendan profilaxis rutinaria en neurocirugía, aunque podría plantearse en subgrupos de alto riesgo.

Evidencias	Nivel
La profilaxis con MAC no ha demostrado disminuir el riesgo de crisis en pacientes sometidos a craneotomía frente a no administrar tratamiento	II
En meningiomas supratentoriales un STAMPE2 elevado y/o una localización diferente a base de cráneo se asocian a mayor riesgo de crisis postoperatorias	II-III
La profilaxis con MAC en pacientes con metástasis cerebrales no reduce la incidencia de crisis epilépticas	I-II

Pregunta 28.9 - En pacientes sometidos a neurocirugía, el uso de LEV, en comparación con PHT u otros MAC, ¿es más eficaz en la prevención de crisis epilépticas postquirúrgicas?

Existen diversos estudios que han evaluado la eficacia y perfil de seguridad de los MAC en el contexto perioperatorio neuroquirúrgico, especialmente en pacientes con tumores cerebrales sin antecedentes de epilepsia, siendo LEV el más utilizado en la actualidad debido a su eficacia y buen perfil sobre todo en pacientes oncológicos [47]. En esta línea, Zhang et al publican en 2025 un metaanálisis en el cual incluyen 9 trabajos fechados entre 2008 y 2023, y que comprende estudios de cohortes y un ECA en pacientes con tumores cerebrales. Compara la eficacia de LEV en la prevención de crisis frente a VPA, PHT y no administrar tratamiento. Se observó una superioridad de LEV en todos los casos en cuanto a la disminución de crisis postoperatorias, con un mejor perfil de efectos adversos, por lo que recomienda el uso de este para la prevención de crisis precoces. Sin embargo, estos resultados hay que tomarlos con cautela debido a la baja calidad de los estudios incluidos y la gran heterogeneidad de los mismos [62].

En cuanto a efectos adversos, un ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia y los efectos secundarios de LEV administrado de forma profiláctica a dosis de 500 mg cada 12 horas, comparando su uso durante una semana frente a seis semanas. No se observaron diferencias significativas en eficacia ni tampoco en cuanto a neurotoxicidad ni alteraciones del comportamiento entre ambos grupos [63]. Otro ECA analizó el posible efecto de LEV en las funciones cognitivas cuando era administrado desde tres días antes hasta seis días después de la intervención en pacientes con tumores cerebrales sin crisis previas, concluyendo que no se asociaba a deterioro cognitivo ni a disminución de la calidad de vida [64].

En relación con el MAC perampanel (PER), varios trabajos de casos-controles retrospectivos lo comparan en monoterapia con LEV en relación con su eficacia en la prevención de crisis postoperatorias en tumores cerebrales. Los resultados de estos estudios mostraron que no hubo diferencias significativas en la eficacia y seguridad entre estos dos fármacos [65,66]

En cuanto a VPA, un ensayo controlado comparó su uso frente a placebo durante 3 meses después de un procedimiento neuroquirúrgico. Los autores no encontraron diferencias significativas en la reducción de crisis postoperatorias y sí hubo una mayor frecuencia de efectos adversos en pacientes tratados con VPA [67].

Evidencias	Nivel
La profilaxis perioperatoria con LEV es generalmente más eficaz o similar y con mejor seguridad que PHT y VPA	II
La profilaxis con VPA no ha demostrado reducir de forma consistente las crisis epilépticas postquirúrgicas y se asocia a una mayor carga de efectos adversos que alternativas como LEV	III

Pregunta 28.10 - En pacientes sometidos a neurocirugía que reciben MAC, mantener el tratamiento ≤ 14 días, en comparación con duraciones más prolongadas, ¿reduce la incidencia de crisis epilépticas y minimiza efectos adversos?

En pacientes sometidos a neurocirugía, no existen ensayos clínicos que comparen directamente distintas duraciones de profilaxis con MAC. La evidencia disponible procede de estudios observacionales y consenso de expertos. De forma consistente, se señala que mantener la profilaxis más allá de 14 días no aporta mayor beneficio en la prevención de crisis y sí aumenta el riesgo de efectos adversos. En consecuencia, se sugiere que, en pacientes sin crisis clínicas ni electroencefalográficas, la profilaxis iniciada en el perioperatorio sea suspendida entre los 3 días y las 2 semanas tras la cirugía [50,54].

La guía de la Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO, 2021) recomienda no mantener el tratamiento profiláctico más allá de una semana en pacientes sin antecedentes de crisis, y suspenderlo en torno a la segunda semana si no aparecen crisis postoperatorias [57].

Evidencias	Nivel
La profilaxis > 14 días no reduce la incidencia de crisis frente a pautas más cortas	III
Mantener la profilaxis ≤ 14 días (idealmente 3–14 días) en ausencia de crisis se asocia a menor riesgo de efectos adversos	III

Recomendaciones	Grado
No hay evidencia suficiente para recomendar la profilaxis con MAC de manera generalizada en pacientes con traumatismo TCE moderado-severo para prevenir CEP	B
En pacientes con TCE moderado-severo y factores de riesgo identificados (Glasgow <10, crisis en las primeras 24h, amnesia postraumática > 30 min, fractura de cráneo deprimida, TCE penetrante, hematoma subdural/epidural/intracerebral, contusión cortical o alcoholismo crónico) se recomienda profilaxis con MAC para prevenir CEP	C
La profilaxis con MAC para prevenir CET no está indicada en el TCE moderado-severo	B
Si se decide iniciar tratamiento profiláctico en TCE moderado-severo, considerar el uso de LEV, dado su perfil de seguridad y facilidad de uso, con eficacia similar a otros MAC en la prevención de CEP	C
En caso de utilizar LEV como profilaxis en TCE moderado-severo, se recomienda una pauta de carga de 20 mg/kg en 60 minutos, seguida de 1000 mg cada 12 horas (ajustar a función renal)	C
En caso de pautarse profilaxis para TCE moderado-severo, no debe prolongarse más de 7 días en ausencia de crisis epilépticas	B
El uso de profilaxis con MAC en la HSA no está indicado de manera rutinaria	C
En pacientes con HSA y alto riesgo de crisis epilépticas (p. ej., aneurisma de arteria cerebral media roto, hemorragia intraparenquimatosa, HSA de alto grado, hidrocefalia o infarto cortical), se puede considerar el uso de profilaxis con MAC	C
En caso de iniciarse profilaxis con MAC en pacientes con HSA debe evitarse PHT	B
No está indicada la profilaxis con MAC más allá de 3 días en pacientes con HSA	C
No se recomienda el uso generalizado de la profilaxis con MAC perioperatoria en pacientes que van a ser sometidos a neurocirugía	B
En meningiomas supratentoriales, con ciertos factores de riesgo (p. ej., STAMPE2 elevado) la profilaxis perioperatoria podría estar indicada	C
En caso de pautarse profilaxis perioperatoria en procedimientos neuroquirúrgicos, se recomienda utilizar LEV como fármaco de elección	B
En caso de pautarse profilaxis perioperatoria con MAC en procedimientos neuroquirúrgicos, su duración no debe superar los 14 días desde la intervención, priorizando esquemas cortos	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajajee V. Management of Acute Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in Adults. In UpToDate, Aminoff MJ (Ed), Wolters Kluwer (Accessed on October 9, 2025).
2. Generoso E, Diep C, Hua C, Rader E, Ran R, Lee NJ et al. Assessing Risk Factors Associated with Breakthrough Early Post-Traumatic Seizures in Patients Receiving Phenytoin Prophylaxis. *Front Neurol*. 2024 Jan 4;14:1329042. doi:10.3389/fneur.2023.1329042.
3. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432.
4. Pingue V, Mele C, Nardone A. Post-Traumatic Seizures and Antiepileptic Therapy as Predictors of the Functional Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury. *Sci Rep*. 2021 Feb 25;11(1):4708. doi:10.1038/s41598-021-84203-y.
5. Nichol H, Boyd J, Trier J. Seizure Prophylaxis Following Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Retrospective Investigation of Clinical Practice and the Impact of Clinical Guidelines. *Cureus*. 2020 Apr 17;12(4):e7709. doi:10.7759/cureus.7709.
6. Mee H, Kolias AG, Chari A, Ercole A, Lecky F, Turner C, et al. Pharmacological Management of Post-Traumatic Seizures in Adults: Current Practice Patterns in the UK and the Republic of Ireland. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Mar;161(3):457-64. doi:10.1007/s00701-018-3683-9.
7. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Wiun HR, et al. A Randomized, Double-Blind Study of Phenytoin for the Prevention of Post-Traumatic Seizures. *N Engl J Med*. 1990 Aug 23;323(8):497-502. doi:10.1056/NEJM199008233230801.
8. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological Treatments for Preventing Epilepsy Following Traumatic Head Injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 10;2015(8):CD009900. doi:10.1002/14651858.CD009900.pub2.
9. Wat R, Mammi M, Paredes J, Haines J, Alasmari M, Liew A, et al. The Effectiveness of Antiepileptic Medications as Prophylaxis of Early Seizure in Patients with Traumatic Brain Injury Compared with Placebo or No Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. 2019;122:433-40. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.076.
10. Atwood R, Walker P, Walper D, Elster E, Bradley M. Use of Levetiracetam for Post-Traumatic Seizure Prophylaxis in Combat-Related Traumatic Brain Injury. *Mil Med*. 2023 Nov 3;188(11-12):e3570-e3574. doi:10.1093/milmed/usad192.
11. Pease M, Mittal A, Merkaj S, Okonkwo DO, González-Martínez JA, Elmer J, et al. Early Seizure Prophylaxis in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 2024 May 1;81(5):507-14. doi:10.1001/jamanerol.2024.0689.
12. Angriman F, Taran S, Angeloni N, Devion C, Woo Lee J, Adhikari NKJ. Antiseizure Medications in Adult Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2024 Sep 25;6(10):e1160. doi:10.1097/CCE.0000000000001160.
13. Frontera JA, Gilmore EJ, Johnson EL, Olson DW, Rayi A, Tesoro E et al. Guidelines for Seizure Prophylaxis in Adults Hospitalized with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: A Clinical Practice Guideline for Health Care Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2024 Jun;40(3):819-44. doi:10.1007/s12028-023-01907-x.
14. Candy N, Tsimiklis C, Poonnoose S, Trivedi R. The Use of Antiepileptic Medication in Early Post-Traumatic Seizure Prophylaxis at a Single Institution. *J Clin Neurosci*. 2019 Nov;69:198-205. doi:10.1016/j.jocn.2019.07.066.
15. Liou JH, Chang YL, Lee HT, Wu MF, Hou YC, Liou WS. Preventing Epilepsy after Traumatic Brain Injury: A Propensity Score Analysis. *J Chin Med Assoc*. 2020 Oct;83(10):950-5. doi:10.1097/

JCMA.00000000000000414.

16. Atwood R, Walker P, Walper D, Bozzay J, Elster E, Bradley M. Risk Factors and Outcomes of Late Posttraumatic Seizures in Combat-Related Traumatic Brain Injury. *J Surg Rs.* 2024 Aug;300:102-8. doi:10.1016/j.jss.2024.04.020.
17. Faropoulos K, Makris D, Fotakopoulos G. The Value of Anti-Epileptic Therapy as a Prophylactic Factor for Seizures in the Management of Moderate Traumatic Brain Injury. *Future Sci OA.* 2020 Aug 28;6(10):FS0622. doi:10.2144/fsoa-2020-0080.
18. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, Randomized, Single-Blinded Comparative Trial of Intravenous Levetiracetam versus Phenytoin for Seizure Prophylaxis. *Neurocrit Care.* 2010 Apr;12(2):165-72. doi:10.1007/s12028-009-9304-y.
19. Xu JC, Shen J, Shao WZ, Tang LJ, Sun YZ, Zhai XF, et al: The Safety and Efficacy of Levetiracetam versus Phenytoin for Seizure Prophylaxis after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Inj.* 2016;30(9):1054-61. doi:10.3109/02699052.2016.1170882.
20. Harris L, Hateley S, Tsang KT, Wilson M, Seemungal BM. Impact of Anti-Epileptic Drug Choice on Discharge in Acute Traumatic Brain Injury Patients. *J Neurol.* 2020 Jun;267(6):1774-9. doi:10.1007/s00415-020-09769-5.
21. Nguyen JV, Yaw T, Gratton H. Incidence of Neurobehavioral Side Effects Associated with Levetiracetam Compared to Phenytoin in Traumatic Brain Injury Patients. *Brain Inj.* 2021 Jul 3;35(8):902-6. doi:10.1080/02699052.2021.1927184.
22. Kwon SJ, Barletta JF, Hall ST, Mangram AJ, Dzandu JK, Abdulhamid M et al. Lacosamide versus Phenytoin for the Prevention of Early post Traumatic Seizures. *J Crit Care.* 2019 Apr;50:50-3. doi:10.1016/j.jcrc.2018.11.010.
23. Ohman K, Kram B, Schultheis J, Sigmon J, Kaleem S, Yang Z, et al. Evaluation of Levetiracetam Dosing Strategies for Seizure Prophylaxis Following Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2023 Apr;38(2) 345-55. doi:10.1007/s12028-022-01599-9.
24. Hedges A, Findlay MC, Davis GE, Wolfe BM, Hawryluk GWJ, Menacho ST, et al. Levetiracetam Dosing for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care Patients. *Brain Inj.* 2023 Aug 24;37(10):1167-72. doi:10.1080/02699052.2023.2184495.
25. Amin TA, Nerenberg SF, Elsayy OA, Wang A, Johnston JP. Evaluation of Levetiracetam for Early Post-Traumatic Seizure Prophylaxis: A Level II Trauma Center Experience. *Surgeon.* 2023 Apr;21(2):e78-e82. doi:10.1016/j.surge.2022.05.001. Epub 2022 Jun 1.
26. Kumar S, Bharti AK, Prasad RS, Kumari S, Singh A, Yadav G. Efficacy of Phenytoin for 7 Days versus 21 Days as Prophylactic Anticonvulsant in Traumatic Brain Injury Patients - A Comparative Study. *J Family Med Prim Care.* 2022 Aug;11(8):4.805-10. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_486_22.
27. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SHY, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi:10.1161/STR.0000000000000436.
28. Chen Y, Xia F, Cai C, Li H, Ma L, Hu X, et al. Duration and Choices of Prophylactic Anticonvulsants in Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurg Rev.* 2021 Oct;44(5):2459-2467. doi: 10.1007/s10143-020-01466-1.
29. Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES Jr. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World Neurosurg.* 2013 May-Jun;79(5-6):682-90. doi:10.1016/j.wneu.2012.08.006.
30. Bögli SY, Wang S, Romaguera N, Schütz V, Rafi O, Gilone M, et al. Impact of Seizures and Status Epilepticus on Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical*

care. 2022, Jun;36(3):751-9. doi:10.1007/s12028-022-01489-0.

31. Kikuta Y, Kubota Y, Nakamoto H, Chernov M, Kawamata T. Nonconvulsive Status Epilepticus after Surgery for Ruptured Intracranial Aneurysms: Incidence, Associated Factors, and Impact on the Outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Jan;200:106298. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106298.
32. Darkwah Oppong M, Lohrer L, Wrede KH, Chihi M, Santos AN, Dammann P, et al. Reevaluation of Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Associated Epilepsy. *J Neurol Sci.* 2023 Jan 15;444:120519. doi: 10.1016/j.jns.2022.120519.
33. Huttunen J, Lindgren A, Kurki MI, Huttunen T, Frösen J, Koivisto T, et al. Epilepsy-Associated Long-Term Mortality after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology.* 2017 Jul 18;89(3):263-268. doi: 10.1212/WNL.0000000000004113.
34. Frontera JA, Rayi A, Tesoro E, Gilmore EJ, Johnson EL, Olson D, Ullman JS, Yuan Y, Zafar S, Rowe S. Guidelines for Seizure Prophylaxis in Patients Hospitalized with Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage: A Clinical Practice Guideline for Health Care Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2025 Feb;42(1):1-21. doi:10.1007/s12028-024-02183-z.
35. Le VT, Nguyen AM, Nguyen PL. Risk Factors for In-Hospital Seizure and New-Onset Epilepsy in Coiling and Clipping Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2024 Apr;184:e460-e467. doi: 10.1016/j.wneu.2024.01.146.
36. Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Antiepileptic Drugs for the Primary and Secondary Prevention of Seizures after Subarachnoid Haemorrhage. Cochrane Epilepsy Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Jun. <http://doi:wiley.com/10.1002/14651858.CD008710.pub2>.
37. Panczykowski D, Pease M, Zhao Y, Weiner G, Ares W, Crago E, et al. Prophylactic Antiepileptics and Seizure Incidence Following Subarachnoid Hemorrhage: A Propensity Score-Matched Analysis. *Stroke.* 2016 Jul;47(7):1754-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013766.
38. Smith AM, Clark PR, Winter KA, Smalley ZP, Duke SM, Dedwylder M, et al. The Effect of Prophylactic Antiepileptic Medications in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Retrospective Review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Jun;205:106633. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106633.
39. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapovich N, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA, Fitzsimmons BF. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2005 Mar;36(3):583-7. doi:10.1161/01.STR.0000141936.36596.1e.
40. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JI, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi:10.1161/STR.0000000000000436.
41. Fang T, Valdés E, Frontera JA. Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2022 Feb;36(1):248-58. doi:10.1007/s12028-021-01296-z.
42. Valdés E, Fang T, Boffa M, Frontera JA. Optimal Dosing of Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *Crit Care Med.* 2024 Jan 1;52(1):e1-e10. doi:10.1097/CCM.0000000000006065.
43. Sime FB, Roberts JA, Jeffree RL, Pandey S, Adiraju S, Livermore A, et al. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam in Patients with Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage Exhibiting Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2021 May;60(5):655-664. doi: 10.1007/s40262-

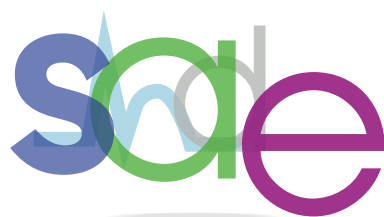
020-00979-8.

44. Woo PYM, Woo AWY, Lam SW, Ko NMW, Ho JWK, Chu ACH, et al. Incidence, Presentation, and Risk Factors for Sodium Valproate–Associated Hyperammonemia in Neurosurgical Patients:A Prospective, Observational Study. *World Neurosurg.* 2020 Dec;144:e597-e604. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.027
45. Kim DW, Kim W, Lee CH, Chun YI. Thrombocytopenia During Intravenous Valproic Acid Therapy in the Neurological Intensive Care Unit. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Oct;45(5):1014-20. doi:10.1111/jcpt.13125.
46. Zafar SF, Rosenthal ES, Postma EN, Sanches P, Ayub MA, Rajan SF, et al. Antiseizure Medication Treatment and Outcomes in Patients with Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Continuous EEG Monitoring. *Neurocrit Care.* 2022 Jun;36(3):857-67. doi:10.1007/s12028-021-01387-x.
47. Human T, Diringner MN, Allen M, Zipfel GJ, Chicoine M, Dacey R, et al. A Randomized Trial of Brief Versus Extended Seizure Prophylaxis after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2018 Apr;28(2):169-174. doi: 10.1007/s12028-017-0440-5.
48. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P;American Heart Association Stroke Council;Council on Cardiovascular Radiology and Intervention;Council on Cardiovascular Nursing;Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia;Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage:a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke.* 2012 Jun;43(6):1711-37. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839.
49. Zheng Y, Yang Y, Ng MH, Chew AYH, Goh CP, Chua CYK, et al. Effect of Perioperative Seizures on Mortality and Recurrence in Patients with Brain Metastases. *Front Oncol.* 2022 Nov 14;12:1048304. doi: 10.3389/fonc.2022.
50. Jiang M, Xu Y, Yang L, Yan Y, Zhou H, Song W, et al. Evidence-Based Recommendations for the Prophylactic Use of Antiseizure Medications(ASMs) in Neurosurgery:A Systematic Review of Guidelines. *J Neurol.* 2024 Dec 16;272(1):65. doi: 10.1007/s00415-024-12764-9.
51. Joiner EF, Youngerman BE, Hudson TS, Yang J, Welch MR, McKhann GM, et al. Effectiveness of Perioperative Antiepileptic Drug Prophylaxis for Early and Late Seizures Following Oncologic Neurosurgery:A Meta-Analysis. *J Neurosurg.* 2018 Apr 27;130(4):1274-1282. doi: 10.3171/2017.10.JNS172236 .
52. Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt SJ, Marson AG. Antiepileptic Drugs as Prophylaxis for Postcraniotomy Seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 28;4(4):CD007286. doi:10.1002/14651858.CD007286.pub5.
53. Vacher E, Rodriguez Ruiz M, Rees JH. Management of Brain Tumour Related Epilepsy(BTRE):A Narrative Review and Therapy Recommendations. *Br J Neurosurg.* 2025 Feb;39(1):4-11. doi: 10.1080/02688697.2023.2170326.
54. Moon J, Kim MS, Kim YZ, Hwang K, Park JE, Kim KH, et al. The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for Antiepileptic Drug Usage of Brain Tumor: Version 2021.1. *Brain Tumor Res Treat.* 2021 Apr;9(1):9-15. doi: 10.14791/btrt.2021.9.e7.
55. Kamenova M, Stein M, Ram Z, Grossman R, Guzman R, Mariani L, et al. Prophylactic Antiepileptic Treatment with Levetiracetam for Patients Undergoing Supratentorial Brain Tumor Surgery:A Two-Center Matched Cohort Study. *Neurosurg Rev.* 2020 Apr;43(2):709-718. doi: 10.1007/s10143-019-01111-6.
56. Kermanshahi N, Hamidi N, Weisberg J, Beg U, Dabrowski M, Padmanaban V, et al. The Prevalence of Seizures in Brain Metastasis Patients on Anticonvulsant Prophylaxis:A Systematic Review and

Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2024 Mar;183:e613-e624. doi: 10.1016/j.wneu.2023.12.154.

57. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, Avila EK, Chen M, Kandula P, Lee JW, Le Rhun E, Stevens GHJ, Vogelbaum MA, Wick W, Weller M, Wen PY, Gerstner ER. SNO and EANO practice guideline update:Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol.* 2021 Nov 2;23(11):1835-1844. doi:10.1093/neuonc/noab152.
58. Cai Q, Wu Y, Wang S, Huang T, Tian Q, Wang J, et al. Preoperative Antiepileptic Drug Prophylaxis for Early Postoperative Seizures in Supratentorial Meningioma:A Single-Center Experience. *J Neurooncol.* 2022 May;158(1):59-67. doi: 10.1007/s11060-022-04009-4.
59. Ellis EM, Drumm MR, Rai SM, Huang J, Tate MC, Magill ST, et al. Long-Term Antiseizure Medication Use in Patients after Meningioma Resection:Identifying Predictors for Successful Weaning and Failures. *J Neurooncol.* 2023 Oct;165(1):201-207. doi: 10.1007/s11060-023-04481-6.
60. Goertz L, Bernards N, Muders H, Hamisch C, Goldbrunner R, Krischek B. Incidence and Clinical Presentation of Pre- and Postoperative Seizures in Patients With Posterior Fossa Meningiomas. *Cureus.* 2024 Jan 18;16(1):e52474. doi: 10.7759/cureus.52474.
61. Meng GQ, Chen S, Ye HB, Ma BJ, Tao S, Ye Z. Efficacy of Personalized Postoperative Epilepsy Management in Patients with Glioblastoma Utilizing IDH1 Gene Assessment. Meng GQ, Chen S, Ye HB, Ma BJ, Tao S, Ye Z. Efficacy of Personalized Postoperative Epilepsy Management in Patients with Glioblastoma Utilizing IDH1 Gene Assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2024 Apr 12;20:855-862. doi: 10.2147/NDT.S451300.
62. Zhang Y, Li H, Zhang B, et al. Efficacy and Safety of Levetiracetam in Preventing Postoperative Seizures in Adult Patients with Brain Tumors:A Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2025 Mar 7;16:1543905. doi:10.3389/fneur.2025.1543905.
63. Rahman M, Eisenschenk S, Melnick K, Wang Y, Heaton S, Ghiaseddin A, et al. Duration of Prophylactic Levetiracetam after Surgery for Brain Tumor:A Prospective Randomized Trial Neurosurgery. 2023 Jan 1;92(1):68-74. doi: 10.1227/neu.0000000000002164.
64. Konrath E, Marhold F, Kindler W, Scheichel F, Popadic B, Blauensteiner K, et al. Perioperative Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Seizure-Naive Brain Tumor Patients with Focus on Neurocognitive Functioning. *BMC Neurol.* 2022 Jul 8;22(1):250. doi: 10.1186/s12883-022-02762-7.
65. Hino U, Tamura R, Kosugi K, Ezaki T, Karatsu K, Yamamoto K, et al. Optimizing Perampanel Monotherapy for Surgically Resected Brain Tumors. *Mol Clin Oncol.* 2024 Apr 30;20(6):42. doi: 10.3892/mco.2024.2740.
66. Kusakabe K, Inoue A, Watanabe H, et al. Perioperative Perampanel Administration for Early Seizure Prophylaxis in Brain Tumor Patients. *Surg Neurol Int.* 2023 Aug 11;14:287. doi:10.25259/SNI_495_2023.
67. Sheikh S, Hussain K, Shahid S, Siddique RA, Kamran M. The Need for Valproic Acid as Prophylaxis in Neurosurgery Patients. *Pak J Pharm Sci.* 2023 Nov;36(6):1783-1792. PMID: 38124419.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

29

Tratamiento inmunomodulador en epilepsia asociada a encefalitis autoinmune.

AUTORES:

- *Mercè Falip Centellas*
- *Carlos Martínez Quesada*

REVISORES:

- *Pedro J Serrano Castro.*
- *Pablo Cabezudo García*

Introducción

La ILAE actualmente clasifica las epilepsias en estructurales, genéticas, metabólicas e inmunomediadas [1]. Posteriormente el grupo de Autoinmunidad e Inflamación de la ILAE, diferenció lo que serían crisis sintomáticas agudas (CSA) en el contexto de una encefalitis autoinmune (EA) asociada a anticuerpos antineuronales de superficie; de lo denominado epilepsia asociada a autoinmunidad [2] (posteriormente redefinido como epilepsia asociada a encefalitis autoinmune, EAEA [3]). La ILAE propone usar el término de epilepsia asociada a inmunidad en pacientes con encefalitis autoinmunes (EA) o encefalitis límbicas (EL) con anticuerpos contra antígenos neuronales intracitoplasmáticos (GAD y onconeuronales) y en pacientes con encefalitis de Rasmussen (ER) [2,4]. También se consideraría EAEA pacientes que han sufrido una EA asociada a anticuerpos de superficie y que a pesar de haber recibido tratamiento con inmunoterapia habiéndose resuelto aparentemente la fase aguda persiste con crisis epilépticas. En este capítulo se desarrollará una revisión sistemática sobre la utilidad del tratamiento inmunomodulador en pacientes con EAEA: 1) ER, 2) Epilepsia asociada a anti-GAD y 3) Epilepsia asociada a anticuerpos onconeuronales.

Pregunta 29.1 - ¿Es eficaz el tratamiento inmunomodulador tanto en fase aguda como crónica, comparado con el tratamiento con MAC, en pacientes con encefalitis de Rasmussen (ER) para el control de crisis, la atrofia cerebral y/o deterioro de las funciones cerebrales?

Inmunoglobulinas intravenosas (IVIg)

En la búsqueda sistemática se ha encontrado un estudio randomizado comparando IVIg y tacrolimus en pacientes con inicio reciente de la enfermedad [5]; y 17 series de casos que incluyen 107 pacientes en total (niños y adultos) [6-21]. El estudio randomizado [4] mostró que IVIg era igual de eficaz que tacrolimus en la reducción de reducir crisis, siendo la mayoría de los pacientes menores de 12 años al debut del cuadro. Incluyó 7 pacientes con IVIg mensuales, 9 pacientes con tacrolimus y 7 pacientes como grupo control “histórico” no tratado. En ambos tratamientos ningún paciente con una epilepsia intratable presentó control de crisis, contrariamente todos los pacientes que iniciaron tratamiento

sin tener una epilepsia intratable se mantuvieron con buen control de crisis. Ambos tratamientos se mostraron eficaces en evitar pérdida de tejido cerebral y pérdida de función (motricidad de la mano) más que los pacientes controles. No hubo diferencias en eficacia entre tacrolimus y IVIg, presentando los pacientes con tacrolimus más efectos adversos en forma de infecciones.

Corticoides

El uso de megadosis de metilprednisona intravenosa (ivMTP) es uno de los primeros tratamientos que fueron probados en pacientes con ER. Los corticoides actúan a través de efectos genómicos y no genómicos modulando la respuesta innata y adaptativa y reduciendo la transcripción de genes proinflamatorios, entre otros mecanismos, no obstante, el uso a largo plazo produce importantes efectos adversos como síndrome de Cushing, osteoporosis, hipertensión y mayor riesgo de infecciones [22]. Se han publicado varias series de casos sobre eficacia de los corticoides en ER mostrando eficacia en más del 50% de los pacientes en fase iniciales o en periodos de reagudización, pero esta eficacia no se mantiene a largo plazo y viene acompañada de importantes efectos adversos tras tratamiento continuado [5,9,11,12,19,23-25].

Azatioprina (AZA)

Un estudio comparativo, unicéntrico de 30 pacientes pediátricos tratados con corticoterapia seguida de azatioprina comparado con 23 pacientes que no recibieron azatioprina mostró que los tratados con AZA presentaron menor prevalencia de epilepsia parcial continua (EPC) (42% vs 67%) y de hemiparesia (64 vs 92%). Un paciente sufrió efectos adversos en forma de pancitopenia lo que conllevó a la retirada del tratamiento. En el 89% de los pacientes que recibieron AZA se pudo retirar los corticoides sin recidiva de las crisis. No hubo diferencias en afectación cognitiva ni en pérdida de sustancia gris en estudios de neuroimagen [26].

Tacrolimus

Como ya se ha mencionado existe un estudio randomizado que comparó eficacia de tacrolimus con IVIg y con un grupo no tratado y no obtuvo diferencias en eficacia (quizá por no tener suficiente poder estadístico dado el número de pacientes: menos de 10 pacientes en cada grupo) y el grupo tratado con tacrolimus presentó más efectos adversos [4].

Rituximab (RTX)

Se ha publicado una serie de casos (nueve pacientes) [27] y varios casos únicos [19,27-30] tratados con RTX que incluyen 13 pacientes tratados previamente con IVIg y ivMP sin respuesta. Mostrando eficacia en control de crisis en 7 (53%) y evitando progresión de déficits neurológicos en 6 (66%).

Adalimumab

Adalimumab es un fármaco antiTNF α . Se ha publicado una serie de 11 pacientes pediátricos y adultos de varios centros franceses tratados previamente con ivMTP (11), IVIg (8) y AZA (1) [31]. Recibieron adalimumab (24 mg/ m² dosis máxima de 40 mg vía subcutánea cada 14 días) con un seguimiento medio de 18 meses y un inicio medio del tratamiento desde el debut de la enfermedad de 31 meses. Fueron respondedores 5 de estos pacientes (45%) observándose respuesta en los primeros 6

meses. Los autores sugieren que adalimumab podría estar indicado en pacientes con formas lentamente progresivas y menos agresivas. Iniciándose lo antes posible y valorándose su eficacia o ineficacia en 6 meses, no retrasando la indicación de cirugía.

Otros

Anakinra es un antagonista del receptor de la interleucina IL-1Ra. Existe un único caso publicado de una Mujer de 45 años con ER diagnosticada a los 15 años y tratada con IVIg, ivMTP, cirugía, estimulación trigeminal tratada con anakinra 100 mgr s.c. con control de crisis completo a la semana y reaparición tras suspender el tratamiento a los 2 meses. Reintroducción del tratamiento con control durante 7 meses, al suspenderse el tratamiento se mantuvo libre de crisis. Como efectos adversos presentó neumonía e infecciones urinarias [32]. En cuanto al uso de tratamientos antivirales, existe un caso clínico de paciente de 18 años tratado con zidovudina durante 2 meses que presentó control de crisis mantenido durante 21 meses tras suspensión del tratamiento debido a que presentó granulopenia [33]. También, se ha publicado una serie de 4 pacientes pediátricos tratados con Ganciclovir. Una paciente presentó control completo de crisis y mantenido durante 1.5 años y en un paciente no hubo respuesta [34]. Además de su efecto anticrisis, entre sus múltiples mecanismos de acción cannabidiol podría tener un efecto antiinflamatorio, incluyendo la inhibición de células T patogénicas y el descenso de la activación de la microglia. Se ha publicado serie de 3 pacientes pediátricos tratados con cannabidiol con mejoría en la frecuencia de crisis superior al 50% y en tratamiento mantenido hasta 12 meses [35].

Evidencias	Nivel
El tratamiento con IVIg, respecto a no recibir tratamiento inmunomodulador, puede evitar la pérdida de tejido cerebral y pérdida de función	II-III
IVIg respecto a tacrolimus, tiene menos efectos adversos graves en forma de infecciones	II-III
IVIg iniciado precozmente probablemente mejora el control de crisis y puede reducir el riesgo de epilepsia intratable, pero no revierte una epilepsia parcial continua ya farmacorresistente ni evita siempre la progresión	II-III
La corticoterapia intravenosa puede conseguir una reducción clínicamente relevante de la frecuencia de crisis en alrededor de la mitad de los pacientes	IV
La eficacia obtenida con corticoterapia intravenosa no suele mantenerse a largo plazo	IV
AZA reduce el riesgo y retrasa la aparición de EPC y hemiparesia	III
En pacientes con ER que han fallado a IVIg y/o corticoides intravenosos, RTX podría reducir la frecuencia de crisis epilépticas, a veces de forma mantenida, y retrasar la aparición de déficits neurológicos	IV
Adalimumab podría ser eficaz para reducir crisis incluso de forma mantenida y, en algunos pacientes, estabilizar la función neurológica	IV

Pregunta 29.2 - ¿Es eficaz el tratamiento inmunomodulador para el control de las crisis epilépticas, en pacientes con epilepsia asociada a anti-GAD?

IVIG y/o corticoides

La presencia de anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) fue inicialmente descrita en pacientes con encefalitis límbica que posteriormente evolucionaron a una epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos anticrisis y con pobre respuesta a corticoterapia. La primera descripción de Malter et al, 2010 [36] ninguno de los 6 pacientes con Encefalitis límbica asociada a GAD tratados con ivMTP presentaron respuesta en forma de control de crisis y todos evolucionaron a una epilepsia del lóbulo temporal farmacoresistente. En el estudio de Falip et al, 2012 [37] de los 9 pacientes incluidos 2 fueron tratados con IVIg, uno de ellos de forma combinada con ivMTP sin presentar respuesta o siendo una respuesta transitoria. En ambos se inició el tratamiento más de 2 años después del debut de la enfermedad. Un estudio posterior que comparó la eficacia de IVIg vs ivMTP en pacientes con diversas patologías asociadas a anticuerpos antiGAD. Incluyeron 6 pacientes con encefalitis autoinmune propios y 120 tratamientos que corresponden a casos o series de casos de pacientes en los que se pudo valorar respuesta al tratamiento. Un 42.65% (29/68) mostraron respuesta con ivMTP y un 32.69% (17/52) respondieron a IVIg. Sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos [38]. Por otro lado, existen casos de administración conjunta de ambos tratamientos con IVIg y ivMTP en situaciones de estado epiléptico con respuesta clínica y descenso de anticuerpos antiGAD [39]. Otro estudio que incluyó 10 pacientes con encefalitis límbica GAD, 6 tratados con IVIg o ivMTP en fase aguda observó que, aunque se controlaron las crisis de forma parcial todos los pacientes evolucionaron a epilepsia farmacoresistente [40]. Existe un caso clínico de un niño con un status epiléptico asociado a GAD sin respuesta a IVIG, anakinra y rituximab (RTX) que presentó respuesta a MTP administrada intratecal [41].

Plasmaféresis (PLEX)

Sólo existen series de casos sobre la eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento de la encefalitis límbica o epilepsia asociada a anticuerpos contra GAD. El de una mujer de 21 años con epilepsia desde los 7 años mostró control temporal de crisis tras administración de plasmaféresis después del fallo de IVIg y ivMTP [42]. Un paciente de 6 años con epilepsia desde los 2 años respondió a tratamiento con plasmaféresis seguida de rituximab, también se observó descenso de títulos de GAD en suero y en LCR [43]. Un paciente de 45 años con un síndrome neurológico complejo que incluye epilepsia fue tratado con IVIg y posterior plasmaféresis con mejoría en ataxia sin mejoría en control de crisis [44]. Una paciente de 48 años fue tratada 2 años después del inicio de epilepsia del lóbulo temporal con ivMTP y plasmaféresis mensual durante 1 año presentando control de crisis y mejoría de memoria y funciones visuoespaciales [45]. Un paciente, con crisis diarias, mostró respuesta durante el tratamiento con plasmaféresis tanto clínica como en disminución de anticuerpos [46]. Por otro lado, solo uno de los 8 pacientes tratados en la serie de Malter et al, 2015 [47] respondieron a plasmaféresis.

Rituximab

Nuevamente solo existen series de casos únicos sobre la eficacia del tratamiento de RTX. Uno de los pacientes descritos en la serie de Mäkelä et al, 2018 [48] presentó respuesta a tratamiento con rituximab después de iniciar IVIG en los primeros 2 años de debut de la enfermedad. Por el contrario, un paciente con un estatus epiléptico secundario a encefalitis límbica con anticuerpos antiGAD no respondió a IVIg, ivMTP ni RTX por lo que requirió ciclofosfamida [49].

Otros tratamientos

Como en fármacos previos, solo existen series de casos sobre la eficacia de AZA. Un paciente con un síndrome neurológico complejo en el que las crisis no se controlaron con AZA [50]. Por otro lado, Uno de los pacientes de la serie de Falip et al [37] tratado durante años con AZA (tratamiento iniciado por una artritis psoriásica) se mantuvo con una baja frecuencia de crisis (crisis trimestrales) durante más de 10 años de seguimiento. Dos pacientes adultos fueron tratados con azatioprina después de recibir tratamiento con IVIg (2g/Kg/día en bolos mensuales durante 3 meses) sin mostrar mejoría en control de crisis [51]. Con natalizumab uno de los pacientes descritos en la serie de Malter, 2015 [47] presentó control de crisis tras instaurarse tratamiento con natalizumab. Un paciente con un estatus epiléptico secundario a encefalitis límbica con anti-GAD no respondió a IVIg, ivMTP ni RTX y fue tratado con ciclofosfamida [49]. Un paciente con un estatus epiléptico secundario a encefalitis límbica con anticuerpos anti-GAD no respondió a IVIg, ivMTP ni rituximab por lo que requirió ciclofosfamida [52]. Se ha publicado el caso de un niño de 8 años que presentó un NORSE con anticuerpos antiGAD sin respuesta a tratamiento con IVIG, ivMTP y PLEX que sí mostró respuesta a tocilizumab, controlado el estatus [53].

Factores asociados a la respuesta al tratamiento inmunomodulador

- 1) Tiempo desde el debut de la enfermedad al inicio del tratamiento inmunomodulador siendo el periodo limitante alrededor de 2 años [48, 57-60].
- 2) Reducción en el título de anticuerpos tanto en suero como en LCR. En el estudio de Munoz-Lopetegui et al, [54] se observó reducción del 70% de títulos superiores a 10.000 UI (en suero) en 15/17 pacientes con enfermedad neurológica + GAD ab (9 con epilepsia) presentando mejoría clínica 14 de ellos. En dos pacientes sin mejoría clínica no hubo reducción en los títulos. No observaron diferencias en respuesta entre diferentes síndromes neurológicos. Sin embargo, otros estudios [55] no han mostrado correlación entre el descenso de anticuerpos y la mejoría de las crisis en pacientes tratados con IT.

Evidencias	Nivel
En epilepsia asociada a antiGAD, los corticoides, las IVIg y la PLEX pueden reducir parcialmente la frecuencia de crisis en una minoría de pacientes, pero rara vez consiguen control completo y sostenido	IV
En pacientes con epilepsia anti-GAD el tratamiento con RTX tiene una baja tasa de respuesta sobre las crisis, sobre todo en enfermedad crónica	IV
No hay datos suficientes sobre evidencia de IT diferente a corticoides, IVIg, PLEX o RTX en pacientes con epilepsia anti-GAD	IV
Iniciar inmunoterapia de forma precoz (antes 2 años del debut) en pacientes con epilepsia anti-GAD podría mejorar el pronóstico	IV

Pregunta 29.3 - ¿Es eficaz el tratamiento inmunomodulador en pacientes con epilepsia asociada a anticuerpos onconeuronales?

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son enfermedades raras que afectan entre el 1-2% de los pacientes con cáncer. La encefalitis límbica paraneoplásica es uno de los SNP clásicos o según la nomenclatura actual, es fenotipo neurológico de alto riesgo. El diagnóstico de un SNP o el hallazgo de anticuerpos paraneoplásicos de alto riesgo (anticuerpos onconeuronales Hu, Yo, Ri, CRMP5, amphiphysin, Ma2 y Tr) obliga a la búsqueda activa de un cáncer oculto. En pacientes con estos SNP el mejor tratamiento para la patología neurológica es el diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer [61]. Como se ha mencionado los criterios diagnósticos actuales clasifican los SNP de alto riesgo (>70% se asocian a tumor), de riesgo intermedio (entre 30-50% se asocian a tumor) y de bajo riesgo (<30% se asocian a tumor) según criterios clínicos, tipo de anticuerpo y presencia o no de cáncer según el seguimiento [62]. De forma más reciente se conoce que nuevos tratamientos para el cáncer como los immune checkpoint-inhibitors (ICIs) pueden desencadenar procesos inmunomediados incluso asociado a anticuerpos onconeuronales, como las encefalitis [63]. En el contexto de la encefalitis límbica paraneoplásica, las crisis epilépticas pueden ser la primera manifestación neurológica en casi la mitad de los pacientes y en un 40% de los pacientes la primera manifestación neurológica y sistémica. Los anticuerpos asociados a mayor riesgo de crisis son los anti Hu y los Ma2. [64].

Los anticuerpos anti-Hu (o ANNA-1) son anticuerpos de alto riesgo y asocian carcinoma de células pequeñas en adultos y neuroblastoma en niños. Al ser un anticuerpo dirigido contra un antígeno intracelular, la respuesta inmunitaria es mediada fundamentalmente por linfocitos T; asociándose a mal pronóstico y baja respuesta a inmunoterapia [65]. El primer estudio sobre eficacia de inmunoterapia en pacientes con encefalitis límbica asociada a anti-Hu fue publicado en 1992 incluyendo 7 pacientes tratados con iv MTP + PLEX y en 4 pacientes además ciclofosfamida, sin observarse mejoría en ninguno de ellos [66]. Un estudio posterior de Dalmau et al, 2000 [67] con 18 pacientes mostró mejoría tras tratamiento oncológico asociado a tratamiento inmunosupresor en el 38% de los pacientes. Un meta-análisis publicado en 2013 incluyó 6 estudios clínicos retrospectivos con un total de 61 pacientes con encefalitis límbica anti-Hu y mostraron una mejoría clínica neurológica tras tratamiento inmunomodulador (mejoría en 1 punto en la escala de Rankin modificada mRS en tan solo el 11% de los pacientes [68]. En 2015 se publicó un estudio prospectivo no randomizado de pacientes 17 con síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anti-Hu tratados con sirolimus durante 8 semanas. Mejoraron en la escala mRS >1 punto 3/17 (17%), uno de ellos con una encefalitis límbica. Tuvieron una supervivencia media de 21 meses. Concluyeron que esta respuesta no era mejor que otros tratamientos inmunomoduladores de primera línea (ivMTP, IVIg) [69]. Un estudio prospectivo no randomizado ni aleatorizado con 14 pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos anti-Hu con autonomía para caminar fueron tratados con IVIG (ciclos de 2 mg/Kg/día/5 días cada 4 semanas durante 3 a 6 meses) con seguimiento durante 6 meses. A los 3 meses presentaron mejoría en escala mRS en 12% o estabilización en 53%. Pero 4 (24%) pacientes sufrieron efectos adversos graves en forma de sepsis, alergia o infección de catéter [70]. Este estudio y otros sugieren que la eficacia del tratamiento mejora si se inicia el tratamiento lo más precoz posible, en las 4 primeras semanas del debut de los síntomas [71]. En un estudio con 27 pacientes con epilepsia extra-límbica asociada anti-Hu, muchos de ellos lograron libertad de crisis tras inmunoterapia y terapia del tumor, aunque un tercio falleció y la morbilidad neurológica fue alta [72].

La encefalitis asociada a anti-Ma2 afecta sistema límbico, diencefalo y tronco. Hasta un 92% de los pacientes presentan trastornos de la movilidad ocular, un 32% desarrollan hipersomnolencia diurna a veces con narcolepsia-cataplejía y un 26% de los pacientes presentan una encefalitis límbica clásica.

Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico del tumor en el 60% de los casos, pero puede debutar incluso años después del diagnóstico del tumor en pacientes en remisión indicando recidiva, aunque sea microscópica. Un 53% de los pacientes son hombres que presentan tumores testiculares germinales, en pacientes varones mayores el tumor más frecuente asociado es el cáncer de pulmón. Los anticuerpos anti-Ma2 pueden asociarse a anti-Ma1, lo que confiere peor pronóstico [73,74] Respecto al tratamiento, se observó mejoría neurológica en el 30% de los pacientes con síndrome paraneoplásico asociado a anti-Ma2 de la serie de Dalmau et al. 2000 [73] con tratamiento oncológico y inmunosupresor, siendo el tratamiento oncológico más eficaz que el tratamiento inmunomodulador. Albarran et al [75] describió un caso ilustrativo de un paciente con tumor de pulmón metastásico y anticuerpos Ma2 que no había desarrollado SNP asociado y que si presentó clínica de encefalitis-Ma2 tras administración de ICIs, concretamente pembrolizumab con buena respuesta tras tratamiento con corticoterapia y IVIG. Según un estudio del centro nacional francés para síndromes paraneoplásicos la encefalitis-Ma2 ha aumentado un 112% tras el inicio de tratamientos ICIs. Mientras que otros anticuerpos (anti-Hu, anti-Yo, anti-GAD, anti-NMDA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABABR, anti-AMPA) presentan un incremento menor (30-50%) [76].

Por último, Smith et al. [64] estudiaron de forma retrospectiva los factores que se asociaban a la persistencia de crisis en 60 pacientes con crisis epilépticas y anticuerpos paraneoplásicos de alto riesgo mostraron que el 60% continuaba con crisis al final del seguimiento a pesar del tratamiento. De los pacientes que recibieron inmunoterapia, un 27% alcanzó la libertad de crisis. Los autores destacan que las crisis en este contexto son con frecuencia resistentes al tratamiento, aunque un subgrupo puede responder a la inmunoterapia y alcanzar libertad de crisis.

Evidencias	Nivel
En pacientes con epilepsia asociada a antiHu la inmunoterapia puede lograr buen control de crisis en algún subgrupo (tratamiento tumoral adecuado y en formas extra-límbicas), pero en conjunto la respuesta es modesta y el pronóstico neurológico y vital suele ser desfavorable	IV
La evidencia actual indica que la eficacia para el control sostenido de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia asociada a anti-Ma2 es baja	IV

Recomendaciones	Grado
En pacientes con ER en los que la hemisferectomía no sea inmediatamente factible o esté en duda, se recomienda utilizar tratamiento inmunomodulador asociado a MAC, tanto en fases iniciales como en fases más crónicas, con el objetivo principal de frenar la pérdida funcional y la progresión hacia epilepsia intratable, y de forma secundaria reducir parcialmente la frecuencia de crisis	B
En pacientes con epilepsia anti-GAD farmacorresistente puede plantearse un ensayo terapéutico con corticoides y/o IVIg, sobre todo en casos de inicio reciente (< 2 años)	R- SAdE
En epilepsia asociada a anticuerpos paraneoplásicos de alto riesgo, la inmunoterapia debe considerarse (junto con tratamiento tumoral y el uso de MAC), pero la probabilidad de control o reducción sostenida de crisis es baja	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenow F, Akamatsu N, Bast T, Bauer S, Baumgartner C, Benbadis S, et al. Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new "Integrated Epilepsy Classification"? *Seizure*. 2020;78:31-37. doi:10.1016/j.seizure.2020.02.018.
2. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61(7):1341-1351. doi:10.1111/epi.16571.
3. Steriade C, Bauer J, Bien CG. Autoimmune encephalitis-associated epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2025 Jun;21(6):312-326. doi:10.1038/s41582-025-01089-4. Epub 2025 May 2. PMID:40316743; PMCID:PMC12188692.
4. Melzer N, Rosenow F. Autoimmune-associated epilepsy - a challenging concept. *Seizure*. 2025 May;128:20-23. doi:10.1016/j.seizure.2024.05.017. Epub 2024 May 27. PMID:38852019.
5. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54(3):543-550. doi:10.1111/epi.12042.
6. Topçu M, Turanlı G, Aynacı FM, Yalnızoğlu D, Saatçi I, Yiğit A, et al. Rasmussen encephalitis in childhood. *Childs Nerv Syst*. 1999;15(8):395-403. doi:10.1007/s003810050423.
7. Leach JP, Chadwick DW, Miles JB, Hart IK. Improvement in adult-onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. *Neurology*. 1999;52(4):738. doi:10.1212/WNL.52.4.738.
8. Villani F, Spreafico R, Farina L, Giovagnoli AR, Bernasconi P, Granata T, et al. Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001;56(2):248-250. doi:10.1212/WNL.56.2.248.
9. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2003;61(12):1807-1810. doi:10.1212/01.WNL.0000099074.04539.E0.
10. Hunter GRW, Donat J, Pryse-Phillips W, Harder S, Robinson CA. Rasmussen's encephalitis in a 58-year-old female: still a variant? *Can J Neurol Sci*. 2006;33(3):302-305. doi:10.1017/S0317167100005175.
11. Ramesha KN, Rajesh B, Ashalatha R, Kesavadas C, Abraham M, Radhakrishnan VV, et al. Rasmussen's encephalitis: experience from a developing country based on a group of medically and surgically treated patients. *Seizure*. 2009;18(8):567-572. doi:10.1016/j.seizure.2009.05.010.
12. Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev*. 2010;32(6):445-453. doi:10.1016/j.braindev.2009.10.004.
13. Kupila L, Jutila L, Immonen A, Vanninen R, Mervaala E, Pateau A, et al. Late-onset Rasmussen's encephalitis and long-term remission. *Epileptic Disord*. 2011;13(1):88-91. doi:10.1684/epd.2011.0412.
14. Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S, Linder I, Goldberg-Stern H, Heyman E, et al. Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2012;46(6):375-381. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.03.015.
15. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. 2013;35(8):778-785. doi:10.1016/j.braindev.2013.01.010.
16. Hoffman CE, Ochi A, Snead OC 3rd, Widjaja E, Hawkins C, Tisdal M, et al. Rasmussen's encephalitis: advances in management and patient outcomes. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(4):629-640. doi:10.1007/s00381-015-2994-x.

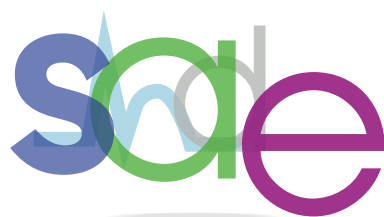
17. Gurcharran K, Karkare S. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and Rasmussen-like syndrome: an association? *Pediatr Neurol.* 2017;66:104-107. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.001.
18. Castellano JF, Meyer JA, Lado FA. A case series of adult-onset Rasmussen's encephalitis: diagnostic and therapeutic challenges. *Front Neurol.* 2017;8:564. doi:10.3389/fneur.2017.00564.
19. Sansevere AJ, Henderson LA, Stredny CM, Prabhu SP, Shah A, Sundel R, et al. Posterior-onset Rasmussen's encephalitis with ipsilateral cerebellar atrophy and uveitis resistant to rituximab. *Epilepsy Behav Rep.* 2020;14:100360. doi:10.1016/j.ebr.2020.100360.
20. Jaafar F, Obeid M, Beydoun A. Role of early intravenous immunoglobulins in halting clinical and radiographic disease progression in Rasmussen encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2023;145:30-35. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2023.05.003.
21. Damman S, Sukpornchairak P, Ahituv A, Chen A, Wang D, Sawlani K, et al. Unilateral cortical autoimmune encephalitis: a case series and comparison to late-onset Rasmussen's encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2024;391:578350. doi:10.1016/j.jneuroim.2024.578350.
22. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's encephalitis: a systematic review. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178(7):675-691. doi:10.1016/j.neurol.2022.01.007.
23. Chinchilla D, Dulac O, Robain O, Plouin P, Ponsot G, Pinel JF, et al. Reappraisal of Rasmussen's syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(11):1325-1333. doi:10.1136/jnnp.57.11.1325.
24. Bahi-Buisson N, Villanueva V, Bulteau C, Delalande O, Dulac O, Chiron C, et al. Long term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis. *Seizure.* 2007;16(6):485-492. doi:10.1016/j.seizure.2007.03.002.
25. Pantazou V, Novy J, Rossetti AO. Intravenous corticosteroids as an adjunctive treatment for refractory and super-refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs.* 2019 Feb;33(2):187-192. doi:10.1007/s40263-018-0600-y. PMID:30627972.
26. Pellegrin S, Baldeweg T, Pujar S, D'Arco F, Cantalupo G, Varadkar S, et al. Immunomodulation with azathioprine therapy in Rasmussen syndrome: a multimodal evaluation. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e267-e279. doi:10.1212/WNL.0000000000011004. Epub 2020 Oct 12. PMID:33046614.
27. Jagtap SA, Patil S, Joshi A, Kurwale N, Jain V, Deshmukh Y. Rituximab in Rasmussen's encephalitis: a single center experience and review of the literature. *Epilepsy Behav Rep.* 2022;19:100540. doi:10.1016/j.ebr.2022.100540.
28. Thilo B, Stingele R, Knudsen K, Boor R, Bien CG, Deuschl G, et al. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(8):458-462. doi:10.1038/nrneurol.2009.98.
29. El Tawil S, Morris R, Mullatti N, Nashef L, Rajakulendran S. Adult onset Rasmussen's encephalitis associated with reflex language induced seizures responsive to rituximab therapy. *Seizure.* 2016;42:60-62. doi:10.1016/j.seizure.2016.09.009.
30. Timarova G, Lisa I, Kukumberg P. Long-term effect of rituximab in a case with late-onset Rasmussen's encephalitis with anti-ganglioside IgGQ1b and anti-GAD antibodies positivity: case report. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016 Jul;37(3):179-183.
31. Lagarde S, Villeneuve N, Trébouchon A, Kaphan E, Lepine A, McGonigal A, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: an open pilot study. *Epilepsia.* 2016;57(6):956-966. doi:10.1111/epi.13387.
32. Mochol M, Taubøll E, Sveberg L, Tennøe B, Berg Olsen K, Heuser K, et al. Seizure control after late introduction of anakinra in a patient with adult onset Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100462. doi:10.1016/j.ebr.2021.100462.
33. DeToledo JC, Smith DB. Partially successful treatment of Rasmussen's encephalitis with zidovudine: symptomatic improvement followed by involvement of the contralateral hemisphere. *Epilepsia.* 1994;35(2):352-355. doi:10.1111/j.1528-1157.1994.tb02443.x.

34. McLachlan RS, Levin S, Blume WT. Treatment of Rasmussen's syndrome with ganciclovir. *Neurology*. 1996;47(4):925-928. doi:10.1212/WNL.47.4.925.
35. Prager C, Kühne F, Tietze A, Kaindl AM. Is cannabidiol worth a trial in Rasmussen encephalitis? *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;37:53-55. doi:10.1016/j.ejpn.2022.01.008.
36. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010;67(4):470-478. doi:10.1002/ana.21917.
37. Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):827-833. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03609.x.
38. Li TR, Zhang YD, Wang Q, Shao XQ, Li ZM, Lv RJ. Intravenous methylprednisolone or immunoglobulin for anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody autoimmune encephalitis: which is better? *BMC Neurosci*. 2020;21(1):13. doi:10.1186/s12868-020-00561-9.
39. Çıkırcılı U, Ulusoy C, Turan S, Yıldız Ş, Bilgiç B, Hanağası H, et al. Non-convulsive status epilepticus associated with glutamic acid decarboxylase antibody. *Clin EEG Neurosci*. 2013;44(3):232-236. doi:10.1177/1550059412459330.
40. Chou IJ, Wang HS, Lin JJ, Kuo CF, Lin KL, Chou ML, et al. Limbic encephalitis in Taiwanese children and adolescence: a single center study. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(4):246-253. doi:10.1016/j.pedneo.2013.01.016.
41. Yarimi JM, Sandweiss AJ, Salazar KP, Massrey C, Ankar A, Muscal E, et al. IT-DEX and B cell depletion in a child with anti-GAD 65 autoimmune encephalitis presenting as NORSE: a case report. *J Neuroimmunol*. 2024;395:578430. doi:10.1016/j.jneuroim.2024.578430.
42. Mazzi G, Roia DD, Cruciatti B, Matà S, Catapano R. Plasma exchange for anti GAD associated non paraneoplastic limbic encephalitis. *Transfus Apher Sci*. 2008;39(3):229-233. doi:10.1016/j.transci.2008.09.005.
43. Korff CM. Encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase autoantibodies in a child: a treatable condition? *Arch Neurol*. 2011;68(8):1065. doi:10.1001/archneurol.2011.177.
44. Georgieva Z, Parton M. Cerebellar ataxia and epilepsy with anti-GAD antibodies: treatment with IVIG and plasmapheresis. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013202314. doi:10.1136/bcr-2013-202314.
45. Markakis I, Alexopoulos H, Pouloupoulou C, Akrivou S, Papathanasiou A, Katsiva V, et al. Immunotherapy-responsive limbic encephalitis with antibodies to glutamic acid decarboxylase. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):192-194. doi:10.1016/j.jns.2014.05.032.
46. Farooqi MS, Lai Y, Lancaster E, Schmitt SE, Sachais BS. Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy: quantification of the antibody response. *J Clin Apher*. 2015;30(1):8-14. doi:10.1002/jca.21342.
47. Malter MP, Frisch C, Zeitler H, Surges R, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*. 2015;30:57-63. doi:10.1016/j.seizure.2015.05.017.
48. Mäkelä KM, Hietaharju A, Brander A, Peltola J. Clinical management of epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibody positivity: the interplay between immunotherapy and anti-epileptic drugs. *Front Neurol*. 2018;9:579. doi:10.3389/fneur.2018.00579.
49. Triplett J, Vijayan S, MacDonald A, Lawn N, McLean-Tooke A, Bynevelt M, et al. Fulminant anti-GAD antibody encephalitis presenting with status epilepticus requiring aggressive immunosuppression. *J Neuroimmunol*. 2018;323:119-124. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.06.013.
50. Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C, Seeck M. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):187-189. doi:10.1136/jnnp.2006.089268.

51. Lilleker JB, Biswas V, Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*. 2014;23(8):598-602. doi:10.1016/j.seizure.2014.04.009.
52. Dimova P, Minkin K. Case report: multisystem autoimmune and overlapping GAD65-antibody-associated neurological disorders with beneficial effect of epilepsy surgery and rituximab treatment. *Front Neurol*. 2022 Jan 20;12:756668. doi:10.3389/fneur.2021.756668. PMID:35126284; PMCID:PMC8810502.
53. Jaafar F, Haddad L, Koleilat N, Sharara-Chami R, Shbarou R. Super refractory status epilepticus secondary to anti-GAD antibody encephalitis successfully treated with aggressive immunotherapy. *Epilepsy Behav Rep*. 2020;14:100396. doi:10.1016/j.ebr.2020.100396.
54. Muñoz-Lopetegi A, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, Bastiaansen AEM, Nagtzaam MMP, Hulsboom ESP, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e696. doi:10.1212/NXI.0000000000000696.
55. Yarraguntla K, Suchdev K, Ibrahim M, Shah A. Relevance of serial anti-GAD titers in relation to seizure frequency in autoimmune epilepsy (AIE): an observational study (P4.287). *Neurology*. 2018;90(15 Suppl):P4.287. doi:10.1212/WNL.90.15_supplement.P4.287.
56. Spilioti M, Kyratopoulos A, Panou T, Simos P, Alexopoulos H, Karafyles G, et al. Nonparaneoplastic anti-GAD limbic encephalitis: seizure outcome and long-term neuropsychological follow-up after immunotherapy. *Cogn Behav Neurol*. 2022;35(3):212-220. doi:10.1097/WNN.0000000000000313.
57. Dubey D, Samudra N, Gupta P, Agostini M, Ding K, van Ness PC, et al. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure*. 2015;29:143-147. doi:10.1016/j.seizure.2015.04.007.
58. Yang CY, Tsai ST. Glutamic acid decarboxylase 65-positive autoimmune encephalitis presenting with gelastic seizure, responsive to steroid: a case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(19):5325-5331. doi:10.12998/wjcc.v9.i19.5325.
59. Lin N, Bai L, Liu Q, Chen J, Ren H, Guan H, et al. Seizure semiology and predictors of outcomes in Chinese patients with glutamic acid decarboxylase antibody-associated neurological syndrome. *BMC Neurol*. 2023;23(1):149. doi:10.1186/s12883-023-03182-x.
60. Janszky J, Bóné B, Karádi K, Barsi P, Juhos V, Berta A, et al. Management of autoimmune temporal lobe epilepsy with GAD65 antibody: four case reports. *Neurol Neurochir Pol*. 2024;58(4):453-458. doi:10.5603/pjnns.98738.
61. Antoine JC, Camdessanché JP. Syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Presse Med*. 2007;36(10):1418-1426. doi:10.1016/j.lpm.2006.11.031.
62. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014. doi:10.1212/NXI.0000000000001014.
63. Blaes F. Pathogenesis, diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(6):675-686. doi:10.1080/14737175.2021.1927713.
64. Smith KM, Britton JW, Thakolwiboon S, Chia NH, Gupta P, Flanagan EP, et al. Seizure characteristics and outcomes in patients with neurological conditions related to high-risk paraneoplastic antibodies. *Epilepsia*. 2023 Sep;64(9):2385-2398. doi:10.1111/epi.17695.
65. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420985323. doi:10.1177/1756286420985323.
66. Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, Reñé R, Arbaiza D, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology*. 1992;42(3):536. doi:10.1212/WNL.42.3.536.

67. Gultekin SH. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(7):1481-1494. doi:10.1093/brain/123.7.1481.
68. De Jongste AH, van Rosmalen J, Gratama JW, Sillevius Smitt PA. Current and future approaches for treatment of paraneoplastic neurological syndromes with well-characterized onconeural antibodies. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2(5):483-496. doi:10.1517/21678707.2014.903796.
69. De Jongste AH, Van Gelder T, Bromberg JE, De Graaf MT, Gratama JW, Schreurs MW, et al. A prospective open-label study of sirolimus for the treatment of anti-Hu associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neuro Oncol*. 2015;17(1):145-150. doi:10.1093/neuonc/nou126.
70. Berzero G, Karantoni E, Dehais C, Ducray F, Thomas L, Picard G, et al. Early intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):789-792. doi:10.1136/jnnp-2017-316904.
71. Melanis K, Stefanou MI, Kitsos DK, Athanasaki A, Theodorou A, Koropouli E, et al. Paraneoplastic neurological syndromes as initial presentation of tumors: an eight-year single-center experience. *J Clin Med*. 2024;13(3):824. doi:10.3390/jcm13030824.
72. Budhram A, Sharma M, Young GB. Seizures in anti-Hu-associated extra-limbic encephalitis: characterization of a unique disease manifestation. *Epilepsia*. 2022 Dec;63(12):e172-e177. doi:10.1111/epi.17437. Epub 2022 Oct 28. PMID:36239616; PMCID:PMC10092454.
73. Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127(8):1831-1844. doi:10.1093/brain/awh203.
74. Deol ES, Paracha A, Paracha M, Moussa Pasha O, Mustafic E, Davis R, et al. Testicular cancer and paraneoplastic encephalitis: a review of the current literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2024;22(4):102111. doi:10.1016/j.clgc.2024.102111.
75. Albarrán V, Pozas J, Rodríguez F, Carrasco Á, Corral E, Lage Y, et al. Acute anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis associated to pembrolizumab: a case report and review of literature. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(7):3303-3311. doi:10.21037/tlcr-21-222.
76. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(6):e604. doi:10.1212/NXI.0000000000000604.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

30

Otros tratamientos etiológicos no inmunomediados

AUTORES:

- *Eduardo López Laso*
- *Susana Roldán Aparicio*

REVISORES:

- *Manuel Toledo Argany*
- *Pablo Quiroga Subirana*

Importancia de conocer la etiología de la epilepsia

Conocer la etiología de la epilepsia es fundamental para comprender la fisiopatología del trastorno, guiar las decisiones terapéuticas y mejorar el pronóstico [1]. Gracias al avance de los estudios genéticos y de neuroimagen, cada vez se consigue identificar la etiología de la epilepsia en un número mayor de pacientes, lo que ha incrementado notablemente la cantidad de tratamientos dirigidos a las etiologías específicas [2,3].

Definición de tratamiento etiológico y terapias de precisión

Las terapias de precisión se caracterizan por revertir o modificar la fisiopatología de una enfermedad específica, en contraste con los tratamientos sintomáticos que únicamente controlan las manifestaciones clínicas [1,4]. En el contexto de la epilepsia, estas terapias pueden dirigirse a la causa subyacente de las crisis, modificando el curso natural de la enfermedad y potencialmente mejorando no solo el control de las crisis, sino también el desarrollo cognitivo y la calidad de vida [5,6].

Pregunta 30.1.- ¿Qué se considera tratamiento etiológico y dirigido?

El tratamiento etiológico o dirigido en epilepsia es aquel que, tras identificar la etiología, actúa sobre la causa subyacente o sobre una vía fisiopatológica directamente implicada, con potencial para modificar el curso de la enfermedad (más allá del control sintomático de las crisis).

El avance de los estudios genéticos y de neuroimagen ha permitido identificar la etiología en un número creciente de pacientes, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias de precisión, desde intervenciones quirúrgicas hasta tratamientos farmacológicos dirigidos a una alteración genética específica o a sus consecuencias.

- (1) MAC que son efectivos en epilepsias genéticas por un mecanismo aún no aclarado, como fenfluramina y cannabidiol en el síndrome de Dravet, o el uso de carbamazepina en la epilepsia debida a variantes patogénicas en PRRT2 [7].

En esta misma línea hay que mencionar la indicación de Ganaxolona como tratamiento adyuvante autorizado específicamente para las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasas dependiente de ciclina 5 (CDKL5) en pacientes de 2 a 17 años. El informe de posicionamiento terapéutico (IPT-333/V1/07012025) se basa en el perfil de eficacia y seguridad demostrado en los ensayos clínicos y en ausencia de otros tratamientos aprobados específicamente para el manejo de las crisis en CDKL5 [8].

- (2) Tratamientos dirigidos directamente a modular procesos específicos de la alteración genética, ya sea en una vía de señalización celular, como everolimus en CET [9], o que contrarrestan la alteración funcional originada por la alteración genética, como el uso de bloqueantes de canales de sodio en variantes genéticas de ganancia de función de los genes SCN2A y SCN8A [1-3], y en variantes de pérdida de función de KCNQ2 [10], o que actúan en el metabolismo celular, como el uso de vitamina B6 en epilepsias originadas por variantes patogénicas en el gen ALDH7A1 [11], y por otro lado tratamientos que deben evitarse en tipos concretos de EED porque pueden agravar el defecto patogénico, como el uso de los inhibidores de canales de sodio en las variantes de pérdida de función de SCN1A causantes de síndrome de Dravet [3].
- (3) Reposicionamiento de fármacos que se dirigen a un mecanismo patogénico específico usando medicamentos inicialmente desarrollados para indicaciones diferentes, como quinidina en la EED originada por KCNT1 [12].
- (4) Tratamientos dirigidos al RNAm, con el objetivo de restablecer el funcionamiento del gen afectado, mediante oligonucleótidos antisentido que están siendo estudiados en ensayos clínicos en el síndrome de Dravet por variantes de pérdida de función en SCN1A.
- (5) Tratamientos de terapia génica dirigidos al defecto genético que también se están estudiando actualmente en el síndrome de Dravet debido a variantes de pérdida de función en este gen.

El tratamiento de precisión en epilepsias de origen genético exige identificar la variante y, cuando sea posible, estimar su impacto funcional; esta información no siempre está disponible. Según sea la variante de pérdida o de ganancia de función, los efectos de un fármaco pueden ser beneficiosos o perjudiciales. Por ejemplo, en el gen SCN2A se determina que los inhibidores de canales de sodio mejoran o empeoran el control de las crisis epilépticas según su funcionamiento. Brunklaus y cols. han desarrollado una herramienta online de acceso libre para la interpretación funcional de nuevas variantes de patogenicidad establecida en genes de canales de sodio: SCN-viewer.broadinstitute.org [13]. Existen otras bases de datos públicas que facilitan información de variantes en otros genes, con el objetivo de apoyar la implementación de la medicina de precisión [14].

Sin embargo, el éxito con estas terapias de precisión no está garantizado. Una encuesta acerca de la medicina de precisión publicada en 2021 [15] mostró que muchos pacientes con epilepsia genética continuaron con crisis en la mayoría de los casos. Limitaciones a la medicina de precisión pueden proceder de variaciones en la expresión de los genes debidas a otras variantes en el mismo gen o en otros genes, así como de la presencia de factores ambientales y epigenéticos.

Evidencia	Nivel
Los tratamientos de precisión en epilepsias genéticas pueden suponer una nueva línea de abordaje terapéutico modificadora de la enfermedad, aunque debido a la complejidad de la evaluación funcional de las diferentes variantes, actualmente presentan limitaciones para garantizar su eficacia y seguridad	IV

Pregunta 30.2.- ¿Qué ejemplos hay de terapias de precisión en epilepsia?

En la literatura existen multitud de ejemplos de terapias de precisión exitosas gracias al cribado de una librería de medicamentos aplicada al estudio de casos en los que se había identificado la alteración funcional de la proteína implicada.

En la encefalopatía por variantes de ganancia de función del gen KCNA2, Hedrich y cols. [16] llevaron a cabo ensayos de $n=1$ en nueve centros diferentes con el bloqueante del canal de K^+ 4-aminopiridina con resultados favorables en 9 de 11 pacientes afectados por dichas variantes. De ellos, 6 pacientes que experimentaron a diario crisis de ausencias, crisis mioclónicas o crisis atónicas quedaron libres de crisis, salvo algunas crisis provocadas. Dos de 6 pacientes que presentaban CTG mostraron una mejoría marcada, en 3 no hubo efecto y uno empeoró. Nueve pacientes mejoraron en la marcha, la ataxia, el estado de alerta, a nivel cognitivo o del lenguaje. El fármaco fue bien tolerado a dosis de hasta 2,6 mg/kg/día.

Fitzgerald et al. [12] realizaron un estudio observacional para evaluar la respuesta a quinidina en 20 pacientes con epilepsia asociada a variantes patogénicas en KCNT1 midiendo la reducción de las crisis, los efectos adversos del tratamiento y la especificidad de la respuesta en función de la variante. El tratamiento condujo a una reducción de las crisis superior al 50% en el 20% de los pacientes, con un 40% sin respuesta y un 15% empeoramiento. Un 47% de los casos mostraron prolongación del intervalo QTc y un paciente presentó una arritmia que precisó tratamiento con infusión de lidocaína. Muchos pacientes no consiguieron niveles terapéuticos de quinidina. La respuesta fue más favorable en variantes situadas en determinados dominios de la proteína pudiendo sugerir especificidad de la respuesta según la variante. Sin embargo, una revisión sistemática de este mismo tratamiento en pacientes con epilepsia relacionada con KCNT1 mostró resultados contradictorios incluso en pacientes con la misma mutación [17].

Se ha descrito respuesta de las descargas de punta-onda en el EEG a vinpocetina en una paciente adulta con un SLG debido a una variante de pérdida de función en el gen GABRB3 [18]. En otra publicación acerca del empleo de vinpocetina se ha descrito libertad de crisis en un paciente adolescente con epilepsia focal refractaria al tratamiento, TEA y comorbilidad psiquiátrica asociada a una variante de pérdida de función en el gen GABRA1 [19]. También se ha descrito respuesta a este tratamiento en un niño con epilepsia generalizada refractaria relacionada con una variante patogénica en el gen GABRG2 [20].

Los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) modulan canales catiónicos de neurotransmisión excitatoria. Variantes patogénicas en alguna de las múltiples subunidades de los receptores NMDA (genes GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D) pueden causar epilepsias y otros trastornos neuropsiquiátricos. Las mutaciones en GRIN2A y GRIN2D, por ejemplo, pueden resultar en un aumento o disminución de la función del receptor NMDA. Las mutaciones de ganancia de función, que aumentan la actividad del receptor, pueden ser tratadas con antagonistas no competitivos del receptor NMDA como memantina y ketamina. Por otro lado, las mutaciones de pérdida de función, que reducen la actividad del receptor, pueden beneficiarse del uso de co-agonistas del receptor NMDA como la serina.

Li y cols. encontraron una variante patogénica de ganancia de función en GRIN2D en dos pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Los estudios in vitro sugirieron excitotoxicidad mediada por sobreactivación del receptor NMDA. La sensibilidad de los receptores NMDA mutados fue puesta a prueba con los diferentes antagonistas del receptor NMDA aprobados por la FDA. Basándose en esos resultados, administraron memantina a ambos niños, obteniendo una mejoría de leve a moderada en la carga de crisis epilépticas y en el neurodesarrollo. Posteriormente, uno de los pacientes desarrolló un estatus epilepticus refractario, obteniéndose una mejoría electroclínica marcada con tratamiento con ketamina y magnesio [21].

Memantina también había sido previamente utilizada como terapia coadyuvante reduciendo la carga de crisis en un paciente con EED debida a una mutación de novo en GRIN2A [22]. Resultados similares con memantina se han obtenido en un paciente con EED debida a una variante recurrente de novo en GRIN1 [23].

Krey et al. describieron una serie retrospectiva de 10 individuos con trastornos relacionados con GRIN2A o GRIN2B que habían sido tratados con L-serina, dentro de ensayos independientes de n=1. En nueve individuos con variantes de pérdida de función o nulas, el tratamiento con L-serina se asoció con mejorías en el EEG o en la frecuencia de crisis en 4 pacientes (44%), en el neurodesarrollo en 4 (44%) y en la conducta en 8 (89%). Ninguno de los pacientes experimentó efectos adversos del tratamiento [24].

Metformina es otro fármaco reposicionado que ha mostrado una potencial aplicación para el tratamiento de pacientes con CET en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, con 51 pacientes mayores de 10 años, de los cuales 21 fueron valorados para la frecuencia de crisis. En el grupo que recibió metformina (12 pacientes), se produjo una reducción de crisis media del 43,7% frente al 3,1% en los que recibieron placebo (9 pacientes), con una diferencia en la respuesta de 40,6% (95% CI -3,1% to +84,2%, p = 0.03) [25]. El mecanismo propuesto es la modulación de la vía mTOR.

Una pequeña proporción de pacientes con epilepsia hipermotora relacionada con el sueño tienen variantes patogénicas de ganancia de función en el gen CHRNA4 de herencia autosómica dominante que afectan al receptor nicotínico de acetilcolina. Se ha descrito una respuesta de las crisis epilépticas refractarias a la nicotina en estudios observacionales [26].

Everolimus ha mostrado un beneficio potencial como terapia de precisión en epilepsia causada por variantes de pérdida de función en el gen DEPDC5, perteneciente al complejo de genes GATOR1, en un estudio observacional abierto en que se utilizó en 3 pacientes con este tipo de variantes [27].

Evidencia	Nivel
En la encefalopatía por variantes de ganancia de función del gen KCNA2, el bloqueante del canal de K ⁺ 4-aminopiridina ha mostrado resultados favorables en el control de las crisis y en otros aspectos neuropsicológicos	III

Pregunta 30.3.- Existen tratamientos eficaces y seguros para el tratamiento de las crisis epilépticas en pacientes con complejo esclerosis tuberosa (CET)?

Everolimus es un inhibidor de la vía mTOR y por tanto un tratamiento dirigido etiológicamente a la base fisiopatogénica de la enfermedad.

Everolimus mostró mayor eficacia que placebo para las crisis en el estudio EXIST-3 [28]. En 2021 se publicaron los resultados a largo plazo al terminar la fase extensión de este estudio. De 361 pacientes, 343 entraron en la fase de extensión y 249 en la de extensión. Los datos de eficacia a largo plazo mostraron respuestas persistentes en el 50% de los pacientes y confirman la seguridad y eficacia de everolimus en práctica clínica real, así como la mejor respuesta en el grupo de niños menores de 6 años. La concentración plasmática recomendada es 5-15 ng/mL [9,29].

La cirugía de epilepsia puede ser una buena opción terapéutica en CET por lo que se recomienda una valoración prequirúrgica precoz. En grupos bien seleccionados la libertad de crisis tras cirugía ronda el 50-60% y reducción > 50% en un 15% más, incluso en pacientes con múltiples túberes. En series bien seleccionadas se ha confirmado la efectividad a largo plazo, tanto en la reducción de crisis, como en la mejora en el trastorno del neurodesarrollo asociado a CET, como muestra una revisión sistemática de 46 estudios recogiendo 1157 pacientes [30]. El inicio muy precoz de la epilepsia, la ausencia de un único túber predominante en inicio de las crisis y espasmos refractarios son predictores de mala respuesta.

Cannabidiol (CBD) supone una buena opción terapéutica en el grupo de pacientes con CET. Un estudio internacional, doble ciego, controlado con placebo, con 224 pacientes, demostró eficacia y seguridad de CBD a dosis 25-50 mg/kg/día aunque no encontró diferencias entre dosis de 25 y 50 mg/kg/día [31]. El perfil de buena seguridad y eficacia quedó constatado de igual manera en un grupo de 199 pacientes incluidos en la fase de estudio abierto [32]. Es importante destacar que CBD incrementa los niveles plasmáticos de inhibidores mTOR, por lo que en pacientes en tratamiento con Everolimus, deben disminuirse las dosis de este último prácticamente a la mitad y mantener un estrecho control monitorizando niveles. Actualmente el CBD es un tratamiento aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de crisis en pacientes con CET.

Evidencias	Nivel
Everolimus es eficaz en aquellos pacientes con epilepsia resistente a MAC secundaria a complejo esclerosis tuberosa	I
La cirugía de epilepsia en pacientes con CET puede ser una buena opción terapéutica. Es recomendable valoración prequirúrgica precoz para la adecuada selección del paciente	I
CBD como fármaco coadyuvante es eficaz para el tratamiento de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia resistente a MAC secundaria al complejo de esclerosis tuberosa	I

Pregunta 30.4.-Existen tratamientos preventivos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con CET?

El tratamiento con vigabatrina en pacientes presintomáticos fue inicialmente sugerido por un panel de expertos en 2018 pero la eficacia se confirmó tras el ensayo clínico EPISTOP. El objetivo de este

estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento “convencional” frente al “preventivo” de la epilepsia con vigabatrina a dosis de al menos 100 mg/kg/día en pacientes menores de 4 meses, con alteraciones en el EEG, antes del inicio de las crisis. Los resultados demostraron seguridad y modificación en la historia natural de las crisis, disminuyendo el riesgo de la severidad de la epilepsia futura [33]

Actualmente, dado que no se puede “prevenir” la epilepsia en la mayoría de los pacientes, el concepto adecuado es el de “tratamiento presintomático” adoptado en la mayoría de los países de la Unión Europea como abordaje inicial en los niños con CET [34].

Apoyando el uso “pro-activo” de la vigabatrina en esta compleja patología los nuevos datos publicados del registro americano que incluye más de 9.000 pacientes y más de 16 años de seguimiento, la pérdida de visión sólo se constató en menos del 2% y no pudo demostrarse que el causante fuera la vigabatrina, más allá de otros factores, por lo que el efecto secundario de la pérdida de visión parece realmente tener menos relevancia de lo que en un principio pudiera considerarse. En contraste con lo anterior, quedaron expuestas las mejoras en desarrollo psicomotor frente a la cohorte de pacientes que no recibieron tratamiento presintomático [35].

Un reciente estudio, fase IIb, multicéntrico, controlado con placebo, matiza los resultados anteriores concluyendo que vigabatrina de manera preventiva, basada en actividad epileptiforme EEG antes que debuten las crisis, no mejora el aspecto neurocognitivo a los 24 meses de seguimiento, ni tampoco retrasa el inicio o disminuye la incidencia de crisis focales o epilepsia farmacorresistente a los 24 meses. Si concluyen que el tratamiento preventivo con vigabatrina se asoció a retrasar el inicio y disminuir la incidencia de espasmos infantiles en niños con CET [36].

Evidencias	Nivel
VGB como tratamiento “presintomático” en CET podría resultar un tratamiento eficaz y seguro, modificando el curso de la enfermedad al disminuir la severidad de la futura epilepsia	IV
VGB como tratamiento “presintomático” en CET podría retrasar el inicio y disminuir la incidencia de espasmos infantiles	IV

*VGB:Vigabatrina. CET: Complejo esclerosis tuberosa

Pregunta 30.5.-Existen tratamientos de precisión eficaces para algunos tipos de epilepsia de origen metabólico?

Respecto a las epilepsias dependientes de vitamina B6, que son errores congénitos del metabolismo que responden a piridoxina o a piridoxal-5-fosfato debidos a variantes patogénicas en los genes ALDH7A1, PNPO, PLPBP, ALDH4A1, ALPL, y a defectos de la síntesis del ancla glicosilfosfatidilinositol, Mastrangelo y cols. [11] realizaron una revisión sistemática de los casos pediátricos con un diagnóstico molecular confirmado. Encontraron 497 pacientes publicados, de los cuales estaban completamente controlados con el tratamiento 160 pacientes, y en otros 38 se había conseguido una reducción de crisis significativa. Algunos de estos pacientes recibieron otras medidas terapéuticas dietéticas.

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 supone una EED progresiva, causada por variantes patogénicas en el gen SLC2A1 que codifica el transportador 1 de la glucosa (introduce la glucosa en el cerebro a través de la BHE). El tratamiento, de primera elección, en pacientes de cualquier edad es dieta cetogénica en cuanto se realice el diagnóstico [37]. La dieta cetogénica es eficaz para el tratamiento de las crisis y sobre todo para prevenir o ralentizar el deterioro del neurodesarrollo. La dieta

cetogénica supone un tratamiento etiológico dirigido en esta entidad, ya que aporta cuerpos cetogénicos como fuente alternativa de energía al cerebro. Su instauración de manera precoz, cambia el curso de la enfermedad, convirtiéndola en una enfermedad metabólica tratable [38,39].

En el grupo de ceroidolipofuscinosis neuronales, para la forma CLN2, actualmente disponemos de un tratamiento etiológico-dirigido de reemplazo enzimático con cerliponasa alfa, que es una forma recombinante de la tripeptidil-peptidasa 1 humana (rhTPP1) que es la enzima deficiente en esta enfermedad metabólica [40]. Ha sido recientemente aprobada para ralentizar la pérdida de la deambulación en estos pacientes [41]. La eficacia y seguridad ha sido establecida en un estudio abierto de 23 niños con CLN2 de edades comprendidas entre 3 y 16 años tratados con infusión intratecal de cerliponasa alfa al menos 96 semanas y un grupo control histórico de 42 pacientes. La respuesta se midió usando los dominios motores y de lenguaje de la escala Hamburg CLN2 Clinical Rating Scale. De media, el grupo tratado presentaba 2 puntos menos de deterioro en las áreas medidas. [42]. Una extensión de este estudio con más de 5 años de seguimiento comprobó que se mantenía el efecto de ralentizar el deterioro motor y del lenguaje en más de 2 puntos comparado con el grupo “histórico” de control [43].

Respecto a las enfermedades mitocondriales, se ha publicado recientemente un consenso de expertos para el manejo de las crisis epilépticas en pacientes con enfermedades mitocondriales primarias con el objetivo de aportar recomendaciones acerca de la seguridad de los MAC y el manejo de las crisis epilépticas en estos pacientes [44]. Hubo consenso en considerar una serie de excepciones al manejo habitual de las crisis epilépticas que fueron: VPA se considera contraindicado en pacientes con variantes patogénicas en POLG; se recomienda precaución en el uso de TPM en pacientes con enfermedad mitocondrial primaria, en aquellos que presentan riesgo de acidosis tubular renal; y vigabatrina está contraindicada en pacientes con deficiencia de GABA transaminasa.

Evidencias	Nivel
Algunas enfermedades metabólicas hereditarias de presentación con crisis epilépticas refractarias en el período neonatal o en la infancia temprana responden al tratamiento con piridoxina o piridoxalfosfato	IV
La dieta cetogénica es el tratamiento de primera elección en el déficit de transportador de la glucosa (GLUT1)	I
En pacientes con CLN2 el tratamiento de reemplazo enzimático con cerliponasa alfa es eficaz y seguro, enlenteciendo el deterioro funcional, motor y del lenguaje	I

Pregunta 30.6.-Existen tratamientos de terapia génica para algunas formas de epilepsia de origen genético?

Actualmente hay un estudio en fase 1/2 en pacientes de 6 meses a menos de 4 años de edad con síndrome de Dravet asociado a variantes patogénicas en SCN1A mediante la administración intraventricular de un vector adenoasociado serotipo 9 recombinante (rAAV9) utilizado para transportar un elemento regulatorio GABAérgico y un factor de transcripción que incrementa la transcripción del gen SCN1A [9, 45].

Medicina de precisión en epilepsia.

Otros tratamientos etiológicos y dirigidos (no inmunoterapia)

Gen/Tipo de variante	Epilepsia	Terapia	Referencia
<i>KCNA2</i> /ganancia de función	Crisis de ausencias, mioclónicas, atónicas, CTCG. EED	4-aminopiridina	16
<i>KCNT1</i> /ganancia de función	EED; Nocturnal frontal lobe epilepsy	Quinidina	12,17
<i>GABRB3</i> /pérdida de función	SLG	Vinpocetina	18
<i>GABRA1</i> /pérdida de función	Epilepsia focal refractaria	Vinpocetina	19
<i>GABRG2</i>	Epilepsia generalizada refractaria	Vinpocetina	20
<i>GRIN2D</i> /ganancia de función	Epilepsia refractaria	Memantina	21
<i>GRIN2A</i> /ganancia de función	EED	Memantina	22
<i>GRIN1</i> /ganancia de función	EED	Memantina	23
<i>GRIN2A</i> o <i>GRIN2B</i> /pérdida de función o nulas	EED	L-serina	24
<i>TSC1</i> o <i>TSC2</i>	CET	Metformina	25
<i>CHRNA4</i> /ganancia de función	Epilepsia hipermotora relacionada con el sueño	Nicotina	26
<i>TSC1</i> o <i>TSC2</i>	CET y displasia cortical focal tipo II	Everolimus	9,28
<i>DEPDC5</i> /pérdida de función	Epilepsia focal refractaria	Everolimus	27

Gen/Tipo de variante	Epilepsia	Terapia	Referencia
<i>ALDH7A1, PNPO, PL-PBP, ALDH4A1, ALPL, PIGO, PIGV, PIGA, PIGQ, PIGC, PIGH, PIGP, PIGY, PIGE</i>	EED	piridoxina o piridoxal-5-fosfato	11
<i>SCN2A</i> /ganancia de función	EED y crisis infantiles familiares benignas	Inhibidores de canales de sodio	3
<i>SCN8A</i> /ganancia de función	EED y crisis infantiles familiares benignas	Inhibidores de canales de sodio	3
<i>KCNQ2</i> /pérdida de función	EED y crisis neonatales familiares benignas	Inhibidores de canales de sodio	10
<i>PRRT2</i>	Convulsiones familiares infantiles con o sin coreoatetosis paroxística	Inhibidores de canales de sodio	7
<i>SCN1A</i> /pérdida de función	S. de Dravet y epilepsia genética con crisis febriles +	Evitar inhibidores de canales de sodio	3
<i>SLC2A1</i>	Deficiencia del transportador GLUT1	Dieta cetogénica	37,39
TPP1	CLN2	Reemplazo enzimático Cerliponasa alfa	42,43

<

>

Recomendaciones	Grado
Se recomienda realizar estudio genético de secuenciación masiva en niños con epilepsia de causa desconocida	R-SAdE
Para indicar un tratamiento de precisión en epilepsias de origen genético es precisa la identificación de la variante específica y una estimación de la evaluación funcional de su impacto	R-SAdE
Ante pacientes con crisis epilépticas refractarias en el período neonatal o en la infancia temprana en los que no se evidencie etiología en los estudios iniciales se recomienda realizar un tratamiento de prueba con piridoxina y si este no es efectivo, con piridoxal fosfato	R-SAdE
Se recomienda el tratamiento con everolimus en concentraciones de 5-15 ng/mL como adyuvante para la reducción de crisis epilépticas de inicio focal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y epilepsia farmacorresistente	A
Puede valorarse el tratamiento con everolimus durante 2 años, a pesar de la falta de respuesta inicial, si es bien tolerado, en pacientes con complejo esclerosis tuberosa y epilepsia farmacorresistente, ya que la respuesta puede aparecer a largo plazo	R-SAdE
VGB como tratamiento “presintomático” en CET previo al debut de las crisis, cuando aparecen las alteraciones en el EEG: los datos actuales resultan inconsistentes para establecer recomendaciones en cuanto a mejora del neurodesarrollo o a disminución de incidencia de crisis focales. Si parecen, en cambio, más consistentes para retrasar o disminuir incidencia de espasmos epilépticos	R-SAdE
Se recomienda en pacientes con déficit GLUT1 instaurar dieta cetogénica de manera precoz como tratamiento de elección siendo eficaz en el control de las crisis y en el deterioro del neurodesarrollo	B
Se recomienda tratamiento de reemplazo enzimático con cerliponasa alfa en niños con CLN2 a partir de los 3 años.	B
El tratamiento con VPA está contraindicado en pacientes con variantes patogénicas en POLG	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmern V, Minassian B, Korff C. A review of targeted therapies for monogenic epilepsy syndromes. *Front Neurol*. 2022;13:829116. doi:10.3389/fneur.2022.829116.
2. Samanta D, Ramakrishnaiah R. Current and Emerging Precision Therapies for Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Pediatr Neurol*. 2025;164:04.010. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2025.04.010.
3. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. Novel treatments in epilepsy guided by genetic diagnosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(12):4607-4624. doi:10.1111/BCP.15139.
4. Sisodiya SM. Epilepsy genetics and the precision medicine matrix. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):29-31. doi:10.1016/S1474-4422(19)30331-X.
5. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, et al. Genetic Epilepsies: Clinical pearls for early career epileptologists. *Epilepsy Behav*. 2025;164:110575. doi:10.1016/j.yebeh.2025.110575.
6. Specchio N, Pietrafusa N, Ferretti A, et al. Mechanistic strategies for secondary prevention of developmental and epileptic encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. *EBioMedicine*. 2025;111:105740. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105740.
7. Numoto S, Kurahashi H, Takagi M, Azuma Y, Iwayama H, Okumura A. Sodium channel blockers are effective for benign infantile epilepsy. *Seizure*. 2021 Nov;92:207-210. doi:10.1016/j.seizure.2021.09.008. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34592700.
8. Benke T, Demarest S, Angione K, Downs J, Leonard H, Saldari J, Marsh E, Olson H, Havilan I, Adam M, Feldman J, Mirzaa G, Pagon R, Wallace S, Amemiya A. GeneReviews (Internet) Update May 2025 1. PMID: 38603524.
9. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Herbst F, Peyrard S, Pelov D, French JA. Adjunctive everolimus therapy for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures: Results from the postextension phase of EXIST-3. *Epilepsia*. 2021 Dec;62(12):3029-3041. doi:10.1111/epi.17099. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1606. doi:10.1111/epi.17267. PMID: 34693520.
10. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, Podesta B, Thibert RL, Shapiro KA, Guerrini R, Scheffer IE, Marini C, Cilio MR. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):685-91. doi:10.1111/epi.12984. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25880994.
11. Mastrangelo M, Gasparri V, Bernardi K, Foglietta S, Ramantani G, Pisani F. Epilepsy Phenotypes of Vitamin B6-Dependent Diseases: An Updated Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023 Mar 15;10(3):553. doi:10.3390/children10030553. PMID: 36980111; PMCID: PMC10047402.
12. Fitzgerald MP, Fiannacca M, Smith DM, Gertler TS, Gunning B, Syrbe S, Verbeek N, Stamberger H, Weckhuysen S, Ceulemans B, Schoonjans AS, Rossi M, Demarquay G, Lesca G, Olofsson K, Koolen DA, Hornemann F, Baulac S, Rubboli G, Minks KQ, Lee B, Helbig I, Dlugos D, Møller RS, Bearden D. Treatment Responsiveness in KCNT1-Related Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):848-857. doi:10.1007/s13311-019-00739-y. PMID: 31054119; PMCID: PMC6694367.
13. Brunklaus A, Feng T, Brünger T, Perez-Palma E, Heyne H, Matthews E, Semsarian C, Symonds JD, Zuberi SM, Lal D, Schorge S. Gene variant effects across sodium channelopathies predict function and guide precision therapy. *Brain*. 2022 Dec 19;145(12):4275-4286. doi:10.1093/brain/awac006. PMID: 35037686; PMCID: PMC9897196.
14. García-Recio A, Santos-Gómez A, Soto D, Julia-Palacios N, García-Cazorla À, Altafaj X, Olivella M. GRIN database: A unified and manually curated repertoire of GRIN variants. *Hum Mutat*. 2021 Jan;42(1):8-18. doi:10.1002/humu.24141. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33252190.

15. Balestrini S, Chiarello D, Gogou M, Silvennoinen K, Puvirajasinghe C, Jones WD, Reif P, Klein KM, Rosenow F, Weber YG, Lerche H, Schubert-Bast S, Borggraefe I, Coppola A, Troisi S, Møller RS, Riva A, Striano P, Zara F, Hemingway C, Marini C, Rosati A, Mei D, Montomoli M, Guerrini R, Cross JH, Sisodiya SM. Real-life survey of pitfalls and successes of precision medicine in genetic epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Oct;92(10):1044-1052. doi:10.1136/jnnp-2020-325932. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903184; PMCID: PMC8458055.
16. Hedrich UBS, Lauxmann S, Wolff M, Synofzik M, Bast T, Binelli A, Serratosa JM, Martínez-Ulloa P, Allen NM, King MD, Gorman KM, Zeev BB, Tzadok M, Wong-Kisiel L, Marjanovic D, Rubboli G, Sisodiya SM, Lutz F, Ashraf HP, Torge K, Yan P, Bosselmann C, Schwarz N, Fudali M, Lerche H. 4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy. *Sci Transl Med*. 2021 Sep;13(609):eaaz4957. doi:10.1126/scitranslmed.aaz4957. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34516822.
17. Xu D, Chen S, Yang J, Wang X, Fang Z, Li M. Precision therapy with quinidine of KCNT1-related epileptic disorders: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):5096-5112. doi:10.1111/bcp.15479. Epub 2022 Sep 20. PMID: 35940594.
18. Billakota S, Andresen JM, Gay BC, Stewart GR, Fedorov NB, Gerlach AC, Devinsky O. Personalized medicine: Vinpocetine to reverse effects of GABRB3 mutation. *Epilepsia*. 2019 Dec;60(12):2459-2465. doi:10.1111/epi.16394. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755996; PMCID: PMC7004153.
19. Gjerulfsen CE, Mieszczanek TS, Johannesen KM, Liao VWY, Chebib M, Nørby HAJ, Gardella E, Rubboli G, Ahring P, Møller RS. Vinpocetine improved neuropsychiatric and epileptic outcomes in a patient with a GABRA1 loss-of-function variant. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Aug;10(8):1493-1498. doi:10.1002/acn3.51838. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37434477; PMCID: PMC10424645.
20. Mandelenaki D, Juvené E, Lederer D, Aeby A. Precision medicine: Vinpocetine as a potential treatment for GABRG2-related epilepsy. *Epileptic Disord*. 2023 Jun;25(3):383-389. doi:10.1002/epd2.20015. Epub 2023 May 25. PMID: 37536979.
21. Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, Marsh ED, Tian L, McCormick EM, Kosobucki GJ, Chen W, Schulien AJ, Chiavacci R, Tankovic A, Naase C, Brueckner F, von Stülpnagel-Steinbeis C, Hu C, Kusumoto H, Hedrich UB, Elsen G, Hörtnagel K, Aizenman E, Lemke JR, Hakonarson H, Traynelis SF, Falk MJ. GRIN2D Recurrent De Novo Dominant Mutation Causes a Severe Epileptic Encephalopathy Treatable with NMDA Receptor Channel Blockers. *Am J Hum Genet*. 2016 Oct 6;99(4):802-816. doi:10.1016/j.ajhg.2016.07.013. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616483; PMCID: PMC5065652.
22. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, Golas G, Simeonov DR, Holloman C, Tankovic A, Karamchandani MM, Schreiber JM, Mullikin JC; PhD for the NISC Comparative Sequencing Program; Tifft CJ, Toro C, Boerkoel CF, Traynelis SF, Gahl WA. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Mar 1;1(3):190-198. doi:10.1002/acn3.39. PMID: 24839611; PMCID: PMC4019449.
23. Xu Y, Song R, Chen W, Strong K, Shrey D, Gedela S, Traynelis SF, Zhang G, Yuan H. Recurrent seizure-related GRIN1 variant: Molecular mechanism and targeted therapy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jul;8(7):1480-1494. doi:10.1002/acn3.51406. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34227748; PMCID: PMC8283169.
24. Krey I, von Spiczak S, Johannesen KM, Hikel C, Kurlemann G, Muhle H, Beysen D, Dietel T, Møller RS, Lemke JR, Syrbe S. L-Serine Treatment is Associated with Improvements in Behavior, EEG, and Seizure Frequency in Individuals with GRIN-Related Disorders Due to Null Variants. *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):334-341. doi:10.1007/s13311-021-01173-9. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34997442; PMCID: PMC9130352.
25. Amin S, Mallick AA, Edwards H, Cortina-Borja M, Laugharne M, Likeman M, O'Callaghan FJK. The metformin in tuberous sclerosis (MiTS) study: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Jan 14;32:100715. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100715. PMID: 33681737; PMCID: PMC7910694.

26. Brodtkorb E, Myren-Svelstad S, Knudsen-Baas KM, Nakken KO, Spigset O. Precision treatment with nicotine in autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy (ADSHE): An observational study of clinical outcome and serum cotinine levels in 17 patients. *Epilepsy Res.* 2021 Dec;178:106792. doi:10.1016/j.epilepsyres.2021.106792. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34763266.
27. Moloney PB, Kearney H, Benson KA, Costello DJ, Cavalleri GL, Gorman KM, Lynch BJ, Delanty N. Everolimus precision therapy for the GATOR1-related epilepsies: A case series. *Eur J Neurol.* 2023 Oct;30(10):3341-3346. doi:10.1111/ene.15975. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37422919.
28. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2153-2163. doi:10.1016/S0140-6736(16)31419-2. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27613521.
29. J.C. Kingswood, E. Belousova, M.P. Benedik, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) post-authorisation safety study or Everolimus in patients with tuberous sclerosis complex. *Front Neurol* 12 (2021) 630378. doi:10.3389/fneur.2021.630378.
30. Nie JZ, Karras CL, Trybula SJ, Texakalidis P, Alden TD. The role of neurosurgery in the management of tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2022 May;52(5):E6. doi:10.3171/2022.2.FOCUS21789. PMID: 35535822.
31. Thiele EA, Bebin EM, Bhatal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex. *JAMA Neurol* 78 (3) (2021) 285. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4607
32. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex. An open-label extension trial. *Epilepsia* 63 (2) (2022) 426-439. doi:10.1111/epi.17150.
33. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol* 89(2) (2021)304-314. doi:10.1002/ana.25956
34. Stowinska Kotulska MK, Szymanska S, Roberds SL et al. Approach to preventive epilepsy treatment in tuberous sclerosis complex and current clinical practise in 23 countries. *Pediatr Neurol* 115 (2021) 21-27. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.003.
35. Specchio N, Nabbout R, Auvin S, Aronica E et al. Update clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *European Journal of Pediatric Neurology* 47 (2023) 25-34. doi:10.1016/j.ejpn.2023.08.005.
36. Bebin EM, Peters JM, Porter BE, McPherson TO, O'Kelley S, Sahin M, Taub KS, Rajaraman R, Randle SC, McClintock WM, Koenig MK, Frost MD, Northrup HA, Werner K, Nolan DA, Wong M, Krefting JL, Biasini F, Peri K, Cutter G, Krueger DA; PREVeNT Study Group. Early Treatment with Vigabatrin Does Not Decrease Focal Seizures or Improve Cognition in Tuberous Sclerosis Complex: The PREVeNT Trial. *Ann Neurol.* 2023 28:10.1002/ana.26778. doi:10.1002/ana.26778.
37. Keppler J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1 DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international GLUT1DS study group. *Epilepsia open* 2020; 5:354. doi:10.1002/epi4.12414.
38. Kolic I, Radic J, Vlasic I, Butorac I, Lah K, Segulja S, Baraba K, Serifi S, Ovuka A, Prpic I. GLUT1 Deficiency Syndrome-Early Treatment maintains cognitive development? (Literature review and case report). *Genes (basel)* 2021 31;12 (9):1379. doi:10.3390/genes12091379.
39. Veneruzzo G, Loos M, Armeno M, Alonso C, Caraballo R. Glucose transporter type 1 deficiency síndrome. Clinical aspects, diagnosis and treatment. *Arch Argent Pediatr* 2023 1;121 (1):e202202677. doi:10.5546/aap.2022-02677.eng.

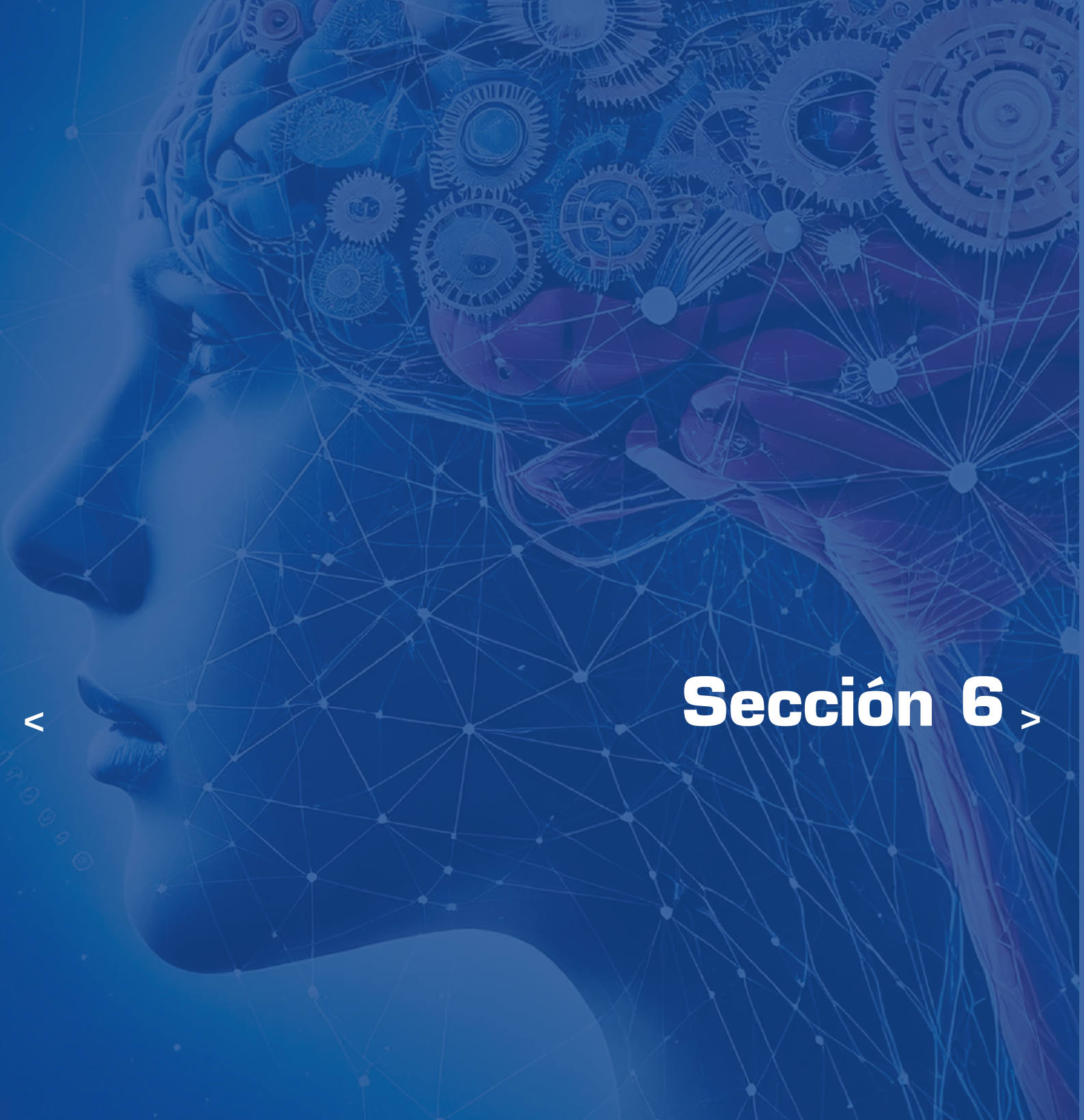
40. Lewis J, Morril AM, Conway-Allen SL, King B. Review of cerliponase alfa: recombinant Human Enzyme replacement therapy for late-infantile neuronal ceroid Lipofuscinosis type 2. *J Child Neurol* 2020; 35:348. doi:10.1177/0883073819895694.
41. BRINEURA (cerliponase alfa) injection for intraventricular use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761052s016lbl.pdf Accessed 26 Jul 2024.
42. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study on intraventricular Cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med* 2018; 378:18. doi:10.1056/NEJMoa171264998.
43. Schulz A, Specchio N, de los Reyes E et al. Safety and efficacy of cerliponase alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease). An Open-label extension study. *Lancet Neurol* 2024; 23:60. doi:10.1016/S1474-4422(23)00384-8.
44. Mancuso M, Papadopoulou MT, Ng YS, Ardisson A, Bellusci M, Bertini E, Di Vito L, Evangelista T, Fons C, Hikmat O, Horvath R, Klopstock T, Kornblum C, Lamperti C, Licchetta L, Molnar MJ, Varhaug KN, O'Callaghan M, Pressler RM, Schiff M, Servidei S, Szabo N, Gorman GS, Cross JH, Rahman S. Management of seizures in patients with primary mitochondrial diseases: consensus statement from the InterERNs Mitochondrial Working Group. *Eur J Neurol*. 2024 Jul;31(7):e16275. doi:10.1111/ene.16275. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38576261; PMCID: PMC11235721.
45. ClinicalTrials.gov. EXPEDITION: A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ETX101, an AAV9-Delivered Gene Therapy in Children With SCN1A-positive Dravet Syndrome. Identifier: NCT06283212.

<

>

<

>

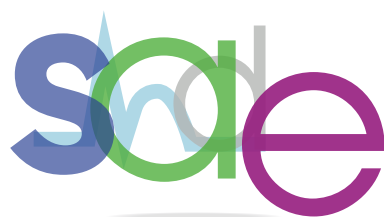


Sección 6 >

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS EN EPILEPSIA

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

31

Epilepsia farmacorresistente.

Unidades y centros de referencia: flujo de pacientes

AUTORAS:

- *Xiana Rodríguez Osorio*
- *Ainhua Marinas Alejo*

REVISOR:

- *Juan Jesús Rodríguez Uranga*

Pregunta 31.1.- ¿Cómo se define la epilepsia farmacorresistente o refractaria a medicamentos anticrisis (ERF)?

La International League Against Epilepsy (ILAE) propuso en 2010, mediante un comité de expertos, que la ERF es aquella en la que han fracasado dos medicamentos anticrisis (MAC; anteriormente denominados fármacos antiepilépticos, FAE) en conseguir una ausencia mantenida de crisis epilépticas (CE), en monoterapia o en combinación, siempre que fueran adecuados para el tipo de crisis y epilepsia, bien tolerados y administrados de forma correcta (dosis, intervalo de tomas y adherencia). Si un MAC se retira por efectos adversos o no se toma de forma apropiada, no debe contabilizarse como ineficaz y el resultado de la intervención terapéutica se considerará indeterminado. Para esta definición se tuvieron en cuenta estudios observacionales de cohortes en adultos con diagnóstico reciente de epilepsia, que sugieren que, tras el fallo de dos MAC apropiados, la probabilidad de lograr libertad de crisis con MAC posteriores es modesta.

La definición tiene la intención de ser práctica y aplicable a la práctica clínica habitual. Si un paciente cumple la definición deberá ser revisado su diagnóstico y su manejo terapéutico, preferiblemente en una unidad de epilepsia.

La ILAE también definió la libertad mantenida de crisis epilépticas (CE) como la ausencia de todo tipo de CE, incluidas las auras, tras una intervención terapéutica durante un tiempo mínimo de al menos 12 meses o tres veces el máximo periodo entre crisis previo a iniciar la intervención, cualquiera que sea lo mayor. Por ejemplo, si el intervalo mayor sin CE antes de iniciar un nuevo MAC fue de 3 meses, se consideraría un año el tiempo necesario para considerar al paciente libre de CE. Si el intervalo es de 5 meses, el tiempo necesario sin CE para considerar al paciente libre de CE sería de 15 meses.

La refractariedad de la epilepsia a los fármacos y la libertad de crisis son procesos dinámicos. La clasificación de un paciente como resistente a fármacos en un determinado momento, no implica necesariamente que el paciente nunca va a poder conseguir la libertad de crisis con una nueva intervención terapéutica. (1)

Evidencia	Nivel
Según la ILAE la definición propuesta de ERF es útil para mejorar la práctica clínica habitual y la investigación clínica	IV

Pregunta 31.2.- ¿Qué es la pseudorrefractoriedad a medicamentos anticrisis y cómo diagnosticarla?

Es la persistencia de eventos paroxísticos debido a errores diagnósticos o terapéuticos (Tabla 31.1). Debido a que el diagnóstico de epilepsia se realiza frecuentemente basado en la anamnesis, el fallo diagnóstico al inicio es frecuente, tanto por error en el tipo de epilepsia como por confusión con otros eventos paroxísticos que simulan crisis epilépticas. Aproximadamente 20-25% de los pacientes diagnosticados de ERF tiene un diagnóstico equivocado, siendo la mayoría crisis funcionales (2) (3).

La monitorización vídeo-EEG es la herramienta más adecuada para realizar adecuadamente un diagnóstico del tipo de epilepsia y diagnóstico diferencial entre CE y otros eventos paroxísticos.

Si existe una limitación al acceso precoz a una unidad de monitorización vídeo-EEG prolongada, resulta de utilidad la visualización de las CE en vídeos caseros aportados por el paciente y familia en la consulta. Puede ayudar además en aquellos pacientes con crisis infrecuentes en los que es difícil obtener crisis durante la monitorización prolongada de unos días. Un metaanálisis de 13 estudios que agrupó a 683 pacientes (696 vídeos) revisados por 95 revisores independientes mostró una sensibilidad de 82,2% y especificidad de 84,7% para diferenciar CE de crisis funcionales. La exactitud en el diagnóstico era mayor si el revisor era epileptólogo (4).

Por otro lado, una parte de los pacientes considerados afectados de ERF no ha recibido un tratamiento apropiado al tipo de crisis o epilepsia del paciente o no lo ha tomado de forma adecuada, por lo que una corrección terapéutica puede llevar al control de la epilepsia.

La falta de adherencia es otra causa de pseudorrefractoriedad. Una revisión sistemática en pacientes adultos mostró una prevalencia del 29-66% (5). La falta de adherencia además de conllevar la reaparición de CE e ingresos hospitalarios, es la causa principal de estado epiléptico en los pacientes con epilepsia, además de su asociación con el SUDEP (6).

Tabla 31.1. Causas de la pseudorrefractoriedad.

Error diagnóstico	No padece epilepsia sino crisis funcionales Diagnóstico erróneo del tipo de CE/Epilepsia que condiciona un tratamiento incorrecto
Error terapéutico	Tratamiento incorrecto (MAC inadecuado, dosis incorrecta, asociación incorrecta de MAC, interacciones farmacológicas) Falta de adherencia al tratamiento Exposición a precipitantes de CE (sobre todo en epilepsias reflejas)

Evidencias	Nivel
Aproximadamente 20-25% de los pacientes diagnosticados de ERF tiene un diagnóstico equivocado, siendo la mayoría crisis funcionales	III
El análisis de los eventos paroxísticos registrados en vídeos caseros tiene una elevada exactitud, sensibilidad y especificidad en el diagnóstico diferencial entre CE y trastorno paroxístico no epiléptico	II
Entre un tercio y dos tercios de los pacientes adultos con epilepsia presentan falta de adherencia al tratamiento farmacológico	II

Pregunta 31.3.- ¿Cuál es la prevalencia de la ERF? ¿Existen factores pronósticos de desarrollo de ERF?

Un metaanálisis que incluyó más de 9000 pacientes con epilepsia mostró una prevalencia de ERF de 36,3% en estudios clínicos de cohortes (35,6 % en estudios que utilizaron la definición de la ILAE del fallo de dos MAC). El análisis de regresión confirmó que la prevalencia era mayor en estudios clínicos de cohortes en comparación con estudios basados en población comunitaria (13,7%) y en epilepsias focales (7). Otro metaanálisis identificó de entre 35 estudios, cuatro que proporcionaron la prevalencia de ERF en la población general, que osciló entre el 0,08% en un estudio egipcio y el 0,14% en un estudio francés (8).

Se han descrito múltiples factores de predicción de ERF, siendo los más frecuentemente descritos: tener un déficit neurológico, un EEG anormal, una epilepsia sintomática (7) y una edad menor al inicio de la epilepsia (8).

En la Tabla 31.2 se recogen los factores pronósticos más frecuentemente descritos para el desarrollo de ERF (7).

Tabla 31.2. Factores de riesgo para el desarrollo de ERF

(Reportados en un número elevado de estudios (>11) estudios como estadísticamente significativos)

Demográficos	Edad temprana al inicio
Características clínicas	EEG anormal Frecuencia de crisis basal elevada Múltiples tipos de crisis Tipo de crisis (en particular focal) Estado epiléptico
Tratamiento	Respuesta al primer MAC
Etiología	Causa indeterminada Esclerosis de hipocampo Anormalidades neurológicas Epilepsia sintomática
Comorbilidades	Retraso desarrollo psicomotor Crisis febriles Déficit neurológico Comorbilidad psiquiátrica (en particular depresión)

Evidencias	Nivel
Los estudios de cohortes de pacientes con epilepsia muestran que algo más de un tercio de los pacientes presentan ERF	II
Los factores pronósticos de desarrollo de ERF más frecuentemente descritos con significación estadística son: edad de inicio menor de la epilepsia, EEG anormal, epilepsia sintomática y presencia de déficits neurológicos	II

Pregunta 31.4.- ¿Cuál es la evolución de la ERF?

La epilepsia es una condición dinámica con una alta variabilidad entre pacientes y en el mismo paciente a lo largo de su enfermedad. Existen patrones de evolución temporal de la epilepsia con un número considerable de pacientes con un curso de recaídas y remisiones, lo que dificulta identificar a los pacientes con ERF y puede explicar las demoras en remitir a pacientes a unidades de epilepsia quirúrgicas (9).

El análisis de patrones de respuesta a los MAC de la cohorte de Glasgow, con 1098 pacientes con primera crisis y un seguimiento de hasta 26 años mostró los siguientes patrones de respuesta (10):

- A: libertad de crisis precoz (desde el inicio del primer MAC o en los siguientes 6 meses) y mantenida. Se observó en 37% de pacientes de la cohorte.
- B: Libertad de crisis tras 6 meses de inicio del tratamiento pero mantenida posteriormente: 22% de los pacientes.
- C: curso fluctuante con periodos de libertad de crisis de más de un año entremezclados con recurrencias: 16% de pacientes.
- D: sin libertad de crisis durante al menos 1 año en ningún momento: 25% de pacientes.

Otros estudios de cohortes han mostrado igualmente que los patrones temporales de refractariedad en la epilepsia son complejos y hasta el 30% de los pacientes con ERF siguen un curso fluctuante con periodos de remisión y recaídas. Incluso un estudio prospectivo de cohortes con 246 pacientes con ERF mostró que aproximadamente un 5% de pacientes estuvo libre de CE al menos 1 año durante los 6 años de seguimiento, pero el riesgo de recaída de estos pacientes fue de un 71% después de 5 años. Se han identificado como variables clínicas predictoras el número total de MAC probados para el grupo de ERF continua y un menor número de crisis en el año previo para el grupo intermitente, pero probablemente la libertad de CE sostenida sea el resultado de muchos más factores sin estar claro cómo contribuye cada uno en la remisión a largo plazo (11) (12). El curso fluctuante también dificulta definir cuando un paciente con ERF se considera curado. Estudios sugieren que incluso varios años tras la última crisis todavía hay un riesgo significativo de recurrencia (12).

Evidencias	Nivel
Los pacientes con ERF pueden tener un curso continuo o fluctuante de CE, con periodos de remisión, a veces, prolongados	III
Una proporción de pacientes con ERF pueden entrar posteriormente en remisión, aunque mantienen un riesgo alto de recurrencia de crisis durante los siguientes años	III

Pregunta 31.5.- ¿Cuáles son las necesidades diagnósticas y terapéuticas de la ERF?

El paciente con epilepsia que cumple los criterios de la ILAE de ERF deberá ser valorado su diagnóstico y tratamiento en una unidad de epilepsia médica o médico-quirúrgica, inicialmente para descartar pseudo-farmacorresistencia. En este sentido, se deberá confirmar la existencia de epilepsia y descartar otros EPNE mediante el registro de los eventos durante la monitorización vídeo-EEG prolongada.

Posteriormente, si se confirma la ERF, deberá ser valorado en una unidad de epilepsia médico-quirúrgica, ya que la cirugía de epilepsia temprana ha demostrado un mejor pronóstico frente al tratamiento médico, especialmente en la epilepsia del lóbulo temporal (13) (14).

Igualmente, la cirugía de epilepsia ofrece un porcentaje de libertad de CE elevado en epilepsias neocorticales con lesiones bien circunscritas y en las epilepsias hemisféricas unilaterales. En los casos en los que no es posible una cirugía, la neuroestimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda y la dieta cetogénica pueden ser efectivas en pacientes seleccionados (15) (2).

Mientras se valoran las posibilidades quirúrgicas y también en aquellos pacientes en los que no es posible una cirugía, se deberán probar MAC no probados anteriormente o nuevas combinaciones. La optimización del tratamiento farmacológico puede mejorar el control de las CE hasta en un 21-28% de los pacientes en adultos (16) (17) (18) y entre un 12 y 39% en niños (19). Sin embargo, no hay hasta el momento evidencia sobre cuáles son las mejores combinaciones de MAC para una politerapia racional en los pacientes con ERF (20). Así mismo, se ofrecerán fármacos en ensayo clínico si están disponibles a aquellos pacientes que no sean candidatos a cirugía y cumplan con los requisitos del estudio.

En general, ante un paciente con ERF se debe tratar de controlar sus crisis lo más precozmente posible, además de mejorar la comorbilidad neuropsiquiátrica asociada, para mejorar su calidad de vida.

Evidencias	Nivel
La cirugía de epilepsia del lóbulo temporal en pacientes con ERF ha mostrado un mejor pronóstico frente al tratamiento médico	I
La optimización del tratamiento farmacológico puede mejorar el control de las CE	II

Pregunta 31.6.- ¿Cuáles son las indicaciones de ingreso en una unidad de monitorización vídeo-EEG prolongada y qué beneficio tiene?

La monitorización vídeo-EEG prolongada consiste en el registro simultáneo y continuo de EEG y del comportamiento clínico de los pacientes durante un tiempo prolongado, para evaluar alteraciones paroxísticas de la función cerebral. Es una herramienta fundamental para la confirmación de la ERF y el diagnóstico diferencial con otros eventos paroxísticos. (4). También es imprescindible para el estudio prequirúrgico invasivo con electrodos intracraneales.

La sensibilidad y especificidad diagnóstica del EEG ictal es superior al EEG interictal. Los estudios de EEG prolongados son superiores para detectar crisis que los EEG de rutina (50-70% comparado con 2,5-7%) (21). Un estudio de 131 pacientes mostró que la monitorización vídeo-EEG prolongada conllevó cambios en el diagnóstico hasta en un 58% de los pacientes (y en 83% de aquellos que tuvieron un evento durante el registro) y se realizaron cambios en el manejo terapéutico en un 73% de los pacientes (22).

Aunque se han realizado estudios sobre la utilidad del registro vídeo-EEG ambulatorio, hasta el momento, la monitorización prolongada hospitalaria captura más eventos ictales representativos en pacientes adultos y pediátricos (23).

Las indicaciones de ingreso en una unidad de monitorización vídeo-EEG prolongada se muestran en la Figura 31.1.

Figura 31.1. Indicaciones de ingreso en una unidad de monitorización vídeo-EEG prolongada.



Evidencias	Nivel
Los estudios de EEG prolongados son superiores para detectar crisis que los EEG de rutina	III
La monitorización vídeo-EEG prolongada es una herramienta fundamental para la confirmación de la ERF y el diagnóstico diferencial con otros eventos paroxísticos	IV
Tras la monitorización vídeo-EEG prolongada se producen cambios en el diagnóstico y manejo terapéutico en un porcentaje elevado de pacientes	III

Pregunta 31.7.- ¿Qué son las unidades de epilepsia y qué tipos existen?

Los pacientes con epilepsia son atendidos principalmente por el Servicio Nacional de Salud al igual que sucede con otras enfermedades crónicas (24). La atención sanitaria se realiza desde niveles de baja especialización (atención primaria, servicios de Neurología) hasta niveles de alta especialización (unidades médicas o médico-quirúrgicas de epilepsia).

Una Unidad de Epilepsia es un conjunto de equipamiento personal y técnico que proporciona un manejo integral del paciente con epilepsia. Constituyen el segundo nivel de atención y sucesivos en el manejo de estos pacientes. En función de su dotación se distinguen diferentes tipos que corresponden a los distintos niveles de atención:

- **Unidad médica de epilepsia:** dispone de un neurólogo-epileptólogo y/o neuropediatra con al menos 3 años de experiencia en el manejo de la epilepsia y puede realizar monitorización vídeo-EEG (MVEEG) prolongada.
- **Unidad médico-quirúrgica básica:** lo anterior más la posibilidad de ofrecer tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, soporte psicológico y apoyo social al paciente con epilepsia farmacorresistente (ERF). En ella están integrados neurorradiólogos, neuropsicólogos y neurocirujanos expertos en cirugía de epilepsia. Disponen de neuroimagen estructural y funcional avanzada. Pueden realizarse evaluaciones prequirúrgicas no invasivas y técnicas básicas de cirugía de epilepsia (lobectomía temporal o lesionectomía en áreas funcionales no elocuentes o implantación de estimuladores del nervio vago). Por lo general no tratan pacientes pediátricos.
- **Unidad médico-quirúrgica avanzada:** supone el nivel más avanzado en el manejo de la epilepsia. Debe disponer de todas las opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles (incluyendo estudios invasivos con electrodos intracraneales, resecciones próximas a áreas elocuentes, poder plantear cirugías en casos no lesionales y realizar técnicas de desconexión).
- **Unidad de epilepsia de referencia nacional:** pertenece a la red de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud Español, y dispone de los recursos y personal de una unidad médico-quirúrgica avanzada (25). Dispone de un sistema de acreditación e intenta dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones proporcionando una atención multidisciplinar, garantizando la continuidad de atención entre etapas de la vida del paciente y entre niveles de resultados, evaluando sus resultados y dando formación a otros profesionales (26). En España en el momento actual (octubre 2025) existen 8 centros CSUR (26).

Existen también redes europeas de referencia (RER) que son redes transfronterizas dentro de la Unión Europea y Noruega que agrupan centros hospitalarios de referencia y que se crearon en virtud de la Directiva 2011/24/UE relativa a los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza (27). Son redes virtuales de prestación de asistencia sanitaria (28). Sus objetivos incluyen mejorar la atención en enfermedades raras y reducir las desigualdades en el acceso al mejor diagnóstico, tratamiento e investigación. Existen 24 RER desde marzo de 2017 entre las que se encuentra la ERN EpiCARE, que es la Red europea de referencia en materia de epilepsias raras y complejas y que se compone de 61 equipos médicos de expertos. En España existen 3 centros integrados en la ERN EpiCARE (29). Tienen un proceso de acreditación similar al de los centros CSUR y está coordinado por el mismo Comité.

Evidencias	Nivel
Las unidades clínicas de epilepsia tienen como objetivo principal el manejo integral de los pacientes con epilepsia farmacorresistente	IV
Las unidades clínicas de epilepsia suponen una mejora asistencial en la atención sanitaria al paciente con epilepsia	IV

<

>

Pregunta 31.8.- ¿Qué estructura y equipamiento tienen las diferentes unidades de epilepsia?

La dotación mínima de las diferentes unidades de epilepsia se recogen en la siguiente tabla (modificada de National Association of Epilepsy Centers de EEUU y el consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud) (25, 30).

Tabla 31.3. Equipamiento de las diferentes unidades de epilepsia.

	U. MÉDICA DE EPILEPSIA	U. MÉDICO-QUIRÚRGICA BÁSICA	U. MÉDICO-QUIRÚRGICA AVANZADA
Unidad de hospitalización: - Monitorización video-EEG 24 horas diarias (camas) - Control por personal cualificado	Mínimo 1 Si	Mínimo 2 Si	Mínimo 2 Si
Equipamiento neurofisiológico: Nº de canales de equipo video-EEG: Registros invasivos (mantas subdurales/electrodos profundos) Mapeo cortical intra y extraoperatorio Electrocorticografía	32 No No No	Mínimo 64 No No No	Recomendado 256 Si Si Si
Equipamiento radiológico: - TC cerebral RM 1,5 T o mayor con protocolo de epilepsia RM de alta resolución RM funcional (lenguaje, otras áreas elocuentes) PET cerebral interictal SPECT ictal / SISCOM Equipamiento para test de Wada	Si Si No No No No No	Si Si Si No Recomendado No Recomendado	Si Si Si Si Si Recomendado Recomendado
Equipamiento neuropsicológico: - Batería test (evaluación cognitiva detallada)	No	Si	Si
Equipamiento quirúrgico: Instrumental estándar y microquirúrgico Neuronavegador Instrumental implantación electrodos IC Instrumental ECo y mapeo cerebral IQx Equipo implantación ENV Acceso a técnicas mínimamente invasivas (TC, ablación termal por LASER, radiocirugía)	No No No No No No	Si No No No Si No	Si Si Si Si Si Recomendado
Servicios/Unidades interdisciplinares: Psiquiatría Psicología clínica Anestesia y/o UCI Neurorradiología Medicina Nuclear Farmacia (nivel de MAC 24 h) Rehabilitación Genética	Recomendado Recomendado No Recomendado No Recomendado No Recomendado	Si Si Si Si Recomendado Si Si Si	Si Si Si Si Si Si Si Si

U: unidad. TC cerebral: tomografía computarizada cerebral. RM: resonancia magnética. PET: tomografía por emisión de positrones. SPECT: tomografía por emisión de fotón único. SISCOM: sustracción del SPECT ictal coregistrado con la RM. IC: intracraneal. ECo: electrocorticografía. IQx: intraoperatorio. ENV: estimulador del nervio vago. TC: termocoagulación. UCI: unidad de cuidados intensivos.

A pesar de todas estas recomendaciones, existe una heterogeneidad importante en el funcionamiento de las unidades y en la realización de estudios. En relación a la hospitalización para monitorización vídeo-EEG se han objetivado diferencias en protocolos, nivel de supervisión y procedimientos, con importantes concordancias en otros aspectos, como temas de seguridad o la importancia de una supervisión continua y la presencia de enfermería especializada (31-34).

Evidencias	Nivel
Las unidades médicas de epilepsia deben de contar con un epileptólogo y una unidad de hospitalización que permita la monitorización vídeo-EEG prolongada	IV
Las unidades médico-quirúrgicas de epilepsia deben contar con al menos dos camas de monitorización vídeo-EEG prolongadas, y con equipamiento neurofisiológico, neuropsicológicos, radiológico, quirúrgico y unidades interdisciplinarias	IV

Pregunta 31.9.- ¿Cómo debería ser el flujo de pacientes desde Atención Primaria hasta unidades de referencia?

La atención al paciente con epilepsia debe estar estratificada en diferentes niveles de atención, que van aumentando en complejidad intentando cubrir las diferentes necesidades clínicas: certeza diagnóstica, refractariedad, comorbilidades, etc (30). La disponibilidad de monitorización vídeo-EEG prolongada y la presencia de un epileptólogo no debe ser exclusiva de los centros dedicados a cirugía de epilepsia. Cada nivel de atención engloba al anterior y en determinados centros las unidades realizan también las funciones de los niveles anteriores de especialización. Distinguimos los siguientes:

Primer nivel de atención: el primer nivel de atención debe realizarlo el neurólogo general o el neuropediatra, manteniendo una comunicación estrecha con el médico de atención primaria. Lo habitual es que la primera atención tras una crisis epiléptica (CE) se realice en Atención Primaria o en Urgencias, y desde ahí el paciente se deriva a los Servicios de Neurología o Neuropediatría y se completa el estudio mediante una historia clínica detallada y evaluaciones que incluyen EEG y RM cerebral en la mayoría de casos. Habitualmente se realiza el diagnóstico preciso, se inicia el tratamiento adecuado y se realiza un seguimiento a largo plazo. Un porcentaje de los pacientes con epilepsia podrían ser diagnosticados y tratados de forma adecuada de sus crisis permaneciendo de forma indefinida en este nivel asistencial (2). No obstante, existe una proporción variable de pacientes en la que se plantean dudas diagnósticas, las crisis no se controlan adecuadamente o tienen alguna necesidad específica y deben ser evaluados de una manera más especializada.

Frente a este flujo de atención, en determinados centros se aboga por una derivación precoz a consultas específicas de epilepsia (consultas monográficas). Estas consultas deberían estar a cargo de un neurólogo o neuropediatra con al menos dos años de experiencia en el manejo de pacientes con epilepsia. Así, el profesional idóneo para tratar la epilepsia es el neurólogo o neuropediatra especializado en epilepsia, también conocido como epileptólogo. Y los pacientes deberían tratarse en unidades especializadas para poder realizar un abordaje multidisciplinar y holístico (35).

Segundo nivel de atención: corresponde a las unidades médicas de epilepsia. Disponen de capacidad para realizar monitorización vídeo-EEG prolongada y de técnicas de neuroimagen con protocolos específicos de epilepsia. El equipo humano lo conformarían, al menos, dos epileptólogos que acumulen dos años de experiencia, conjuntamente con otros especialistas (enfermería especializada en epilepsia, neuropsicología y otros). Proveen, por tanto, un servicio diagnóstico y terapéutico completo, con capacidad para realizar un diagnóstico más preciso (diferenciando las crisis epilépticas de otros trastornos paroxísticos no epilépticos) y del tipo y la etiología de la epilepsia. Todos los pacientes con epilepsia farmacorresistente deberían ser evaluados a la mayor brevedad en estas unidades para descartar una posible pseudorretractariedad y, en caso contrario, derivar a estos pacientes a unidades médico-quirúrgicas. También pueden seguirse en estas unidades los pacientes en los que se haya desestimado una opción quirúrgica tras su evaluación en los siguientes niveles asistenciales, para optimizar su manejo (incluyendo tratamientos alternativos como la dieta cetogénica).

Tercer nivel de atención: lo constituyen las unidades médico-quirúrgicas básicas. Tienen capacidad de ofrecer una atención multidisciplinar a los pacientes con EFR. Los pacientes con ERF deben evaluarse a la mayor brevedad en este nivel de atención o superior una vez descartada la pseudorretractariedad. Reúnen las competencias necesarias para el manejo de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de su epilepsia. Los casos complejos (que precisen estudios mediante registros invasivos o cirugías complejas) deben remitirse al siguiente nivel de atención.

Cuarto nivel de atención: son las unidades médico-quirúrgicas capaces de realizar todo tipo de cirugías, incluidas las de alto riesgo y dificultad. Realizan intervenciones complejas que incluyen registros intracraneales, mapeo funcional de regiones elocuentes o determinadas cirugías (como cirugías de desconexión, entre ellas la hemisferectomía). Los pacientes que requieran este nivel asistencial deben ser derivados a la mayor brevedad a este nivel asistencial. Es el nivel que corresponde a las unidades médico-quirúrgicas de referencia (CSUR).

A pesar de todas estas recomendaciones, la realidad es que existe una importante heterogeneidad en el funcionamiento de esas unidades y en la realización de diferentes estudios, en su distribución geográfica y en las listas de espera para la atención. Existe un número insuficiente de unidades de epilepsia especializada que conducen a retrasar un adecuado diagnóstico y tratamiento efectivo. A pesar de que los centros CSUR intentan garantizar una equidad en el acceso a unidades médico-quirúrgicas avanzadas, su acceso depende finalmente de la decisión del médico que lo remite y la disponibilidad de recursos en su región (36).

Evidencias	Nivel
La estratificación de la asistencia sanitaria al paciente con epilepsia permite gestionar los recursos de un modo más eficiente y facilitar el acceso a un manejo especializado	IV
En función de las necesidades de cada paciente, se organiza su atención en un nivel de asistencia sanitaria u otro	IV

<

>

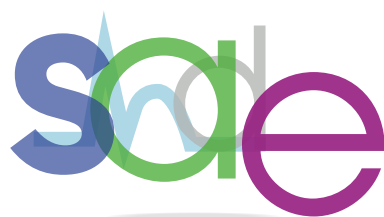
Recomendación	Grado
Se debe conocer en la práctica clínica el concepto de ERF para optimizar su diagnóstico y plantear el tratamiento más adecuado	Grado C
Se recomienda utilizar la definición de la ILAE de ERF, ya que es operativa y favorece la homogeneización	Grado C
En todo paciente con ERF se deben descartar errores diagnósticos o terapéuticos causantes de pseudo-farmacorresistencia	Grado C
Se deben conocer los factores pronósticos que permiten sospechar de manera precoz aquellos pacientes con más probabilidad de evolucionar a ERF y así optimizar el tratamiento	Grado B
Se debe realizar monitorización vídeo-EEG prolongada a los pacientes con ERF	Grado C
Se debe intentar optimizar el tratamiento farmacológico en los pacientes con ERF, ya que pueden mejorar la frecuencia de sus CE durante periodos prolongados	Grado B
Se debe valorar la posibilidad de cirugía de epilepsia de forma precoz en los pacientes con ERF	Grado A
Con independencia del control de crisis, se aconseja conseguir la mayor calidad de vida posible mediante el manejo de las comorbilidades y de aspectos psicológicos y sociales	R - SAdE
Se recomienda la estratificación de los diferentes niveles de atención al paciente con epilepsia para mejorar su asistencia sanitaria y gestionar los recursos de forma óptima	R - SAdE
Los pacientes con ERF deben ser derivados precozmente a Unidades Clínicas de Epilepsia para asegurar un diagnóstico correcto y evaluar opciones terapéuticas no farmacológicas	R - SAdE
Las Unidades Clínicas de Epilepsia incluyen las unidades médicas o médico-quirúrgicas, que a su vez pueden ser básicas o avanzadas según la dotación y formación para realizar o no estudios de registro invasivo, técnicas quirúrgicas complejas o atención a pacientes pediátricos	R - SAdE
Las Unidades Clínicas de Epilepsia tanto médicas como médico-quirúrgicas deben disponer de unidades de hospitalización para la realización de monitorización prolongada de vídeo-EEG	R - SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6): 1069-1077, 2010.
2. Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, Mauri-Llerda JA, Salas-Puig J, Sancho-Rieger J., Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. *Neurología* 2012; 27(9): 575-584.
3. Anzellotti F, Dono F, Evangelista G, Di Prieto M, Carrarini C, Russo M, Ferrante C, Sensi SL, Onofri M. Psychogenic Non-epileptic Seizures and Pseudo-Refractory Epilepsy, a Management Challenge. *Front Neurol* 2020 2: 11: 461.
4. Karakas C, Ferreira LD, Haneef Z. Use of video alone for differentiation of epileptic seizures from non-epileptic spells: A systematic review and meta-analysis. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 110 (2023): 177-187.
5. O'Rourke G, O'Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure* 2017; 45:160-8.
6. Brodtkorb E, Samsonsen C, Sund JK, Brathen G, Helde G, Reimers A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2016; 122: 1-6.
7. Sultana B, Panzini MA, Carpentier AV, Comtois J, Rioux B, Gore G, MLIS, Bauer PR, Kown CS, MBBS, MPH, FRSPH, Jetté N, MSc, FRCPC, Josephson CB, MSc, FRCPC, Keezer R. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. A systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2021; 96:805-817.
8. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018; 59: 2179-93.
9. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav* 2014; 37: 59-70.
10. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-54.
11. Neligan A, Bell GS, Sander JW, Shorvon SD. How refractory is refractory epilepsy? Patterns or relapse and remission in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 96(3): 225-30.
12. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer W, Hauser WA, French J. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011; 52(3): 619-626.
13. Jehi L, Jette N, Kwon CS, Josephson CB, Burneo JG, Cendes F, Sperling MR, Baxendale S, Busch RM, Triki CC, Cross JH, Ekstein D, Englot DJ, Luan G, Palmini A, Rios L, Wang X, Roessler K, Rydenhag B, Ramantani G, Schuele S, Wilmshurst JM, Wilson S, Wiebe S. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2022; 63(10): 2491-2506.
14. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kieburz K; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. *JAMA* 2012; 307(9): 922-30.
15. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Guías sen 2019.
16. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51:7-26.

17. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 512-20.
18. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-81.
19. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy. Risk for development of refractory epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 620-4.
20. Grinalds MKS, Yoder C, Krauss Z, Chen AM, Rhoney DH. Scoping review of rational polytherapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Pharmacotherapy* 2023; 43(1): 53-84.
21. Perry TR, Gumnit RJ, Gates JR, Leppik IE. Routine EEG vs intensive monitoring in the evaluation of intractable epilepsy. *Public Health Rep*, 1983; 98(4): 384-9.
22. Ghougassian DF, d'Souza W, Cook MJ et al. Evaluating the utility of impatient video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2004; 45: 928-32.
23. Syed TU, LaFrance WC Jr, Loddenkemper T et al. Outcome of ambulatory video-EEG monitoring in a 10.000 patient nationwide cohort. *Seizure* 2019; 66: 104-111.
24. Sociedad Española de Neurología, Grupo de Epilepsia. Libro blanco de la Epilepsia en España, 2012. Ed. INYECCMEDIA S.L. Depósito Legal: M-10799-2013.
25. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/Criterios\(2019\).htm](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/Criterios(2019).htm) (último acceso 27/02/2025).
26. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm> (último acceso 27/02/2025).
27. Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011 , relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.
28. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/RedesEuropeas.htm> (último acceso 27/02/2025).
29. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. <https://epi-care.eu/ern-epicare-centres/> (último acceso 27/02/2025).
30. Labiner DM, Basic AI, Herman ST, Fountain NB, Walczak TS, Gumnit RJ for the National Association of Epilepsy Centers. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers-Revised 2010 guidelines. *Epilepsia* 2010; 51 (11): 2322-2333. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02648.x.
31. Kobulashvili T, Höfler J, Dobesberger J, Ernst F, Ryvlin P, Cross JH, et al. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: a survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure* 2016; 38: 38-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.03009>.
32. Hamandi K, Beniczky S, Diehl B, Kandler R, Pressler RM, Sen A, et al. Current practice and recommendations in UK epilepsy monitoring units. Report of a national survey and workshop. *Seizure* 2017; 50: 92-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.015>.
33. Nguyen E, Li J, Nguyen DK, Assi EB. Patient safety in Canadian epilepsy monitoring units: a survey of current practices. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2024; 51: 238-245. doi: 10.1017/cjn.2023.58.
34. Bradley PM, Lindsay B, Fleeman N. Care delivery and self management strategies for adults with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD006244. doi: 10.1002/14651858.CD006244.pub3.
35. https://www.senep.es/images/site/Epilepsia_en_Accion.pdf . Epilepsia en acción: situación actual y propuestas de intervención para mejorar la vida de las personas que viven con epilepsia. EY 2018 (último acceso 27/02/2025).

36. Villanueva V, Carreño M, Gil-Nagel A, Serrano-Castro P, Serratosa JM, Toledo M et al. Identifying key unmet needs and value drivers in the treatment of focal-onset seizures (FOS) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE) in Spain through multi-criteria decision analysis (MCDA). *Epilepsy Behav* 2021; 122: 108222. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108222>.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

32

Cirugía de la Epilepsia: Procedimientos e indicaciones.

AUTORAS:

- *Mario A. Alonso Vanegas*
- *Gonzalo Olivares Granados*

REVISOR:

- *Juan Jesús Rodríguez Uranga*

Introducción

El objetivo es explorar con las evidencias existentes en qué pacientes la cirugía de la epilepsia (CE) ofrece un mejor control de crisis en comparación con continuar con la terapia farmacológica; con qué procedimientos podemos asegurar la resección de la zona epileptógena (ZE), sin causar déficit importante; cuál es el beneficio y el riesgo de la CE, y qué factores y qué tiempos de intervención se asocian a un mejor resultado quirúrgico.

Pregunta 32.1.- ¿Los pacientes con epilepsia resistente a fármacos se benefician de ser derivados a centros especializados en cirugía de la epilepsia para llevar a cabo una evaluación prequirúrgica?

- Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente (p. ej., tras el fracaso de dos ensayos adecuados y tolerados de medicación anticrisis), los pacientes deben ser derivados a un centro especializado de epilepsia, con independencia de la edad (hasta los 70 años), sexo, tipo de crisis, tipo de epilepsia, duración de la epilepsia o comorbilidades asociadas [1]. Esta derivación debe realizarse incluso en los siguientes casos:
 - Aun cuando expresen inquietud o rechazo respecto a la cirugía, siempre que acepten ser evaluados o asesorados en cuanto a posibilidades futuras.
 - Aun cuando no se hayan intentado otras terapias alternativas (dieta cetogénica, cenobamato, cannabidiol, etc.).
 - Aun cuando se sospeche que la cirugía pueda ser solo paliativa.
 - Aun en casos de cirugía previa fallida.
 - Aun en casos en que el fracaso del tratamiento médico se deba a efectos adversos intolerables.
- Incluso si el paciente presenta actualmente falta de adherencia al tratamiento, siempre que en etapas previas se haya documentado refractariedad. La única exclusión válida para la derivación a centros especializados es la de aquellos pacientes con ERF y adicción/abuso de alcohol y/o sustancias, cuando esto impida una adecuada colaboración en el manejo clínico.
- En los casos de epilepsia focal con epilepsia lesional o sospecha de epilepsia lesional no es necesario establecer criterio absoluto de ERF para considerar la derivación.
- En pacientes mayores de 70 años sin contraindicaciones quirúrgicas, la derivación debe valorarse individualmente.

Las unidades especializadas en epilepsia ofrecen una gama amplia de recursos diagnósticos y terapéuticos que benefician a los pacientes con ERF. Un estudio [2] evaluó la respuesta a MAC en 470 pacientes con epilepsia no tratada, de toda la cohorte, el 47%, el 13% y el 4% de los pacientes estaban libres de crisis después del primero, segundo y tercer MAC respectivamente. El 36% de la cohorte original continuaba con crisis a pesar del tratamiento farmacológico. Asumiendo que un 30% de los pacientes con epilepsia presentan refractariedad al tratamiento farmacológico, sobre un total estimado de 60 millones de personas en todo el mundo, estaríamos ante millones de potenciales beneficiarios de las unidades especializadas en epilepsia. Hasta dos tercios de los pacientes con ERF evaluados en estos centros no terminan sometiéndose a cirugía, aun así, se benefician de una atención integral, con posibilidades de mejoría en su calidad de vida y reducción de la mortalidad. Un modelo estadístico semi-Markov determinó que la cirugía del lóbulo temporal es coste-efectiva incluso cuando la probabilidad de llegar a cirugía sea solo del 5% [3]. En un estudio multicéntrico realizado en EE. UU. de una cohorte prospectiva de 1996 a 2001, la proporción de pacientes que no se sometieron finalmente a resección se estimó en 30% [4]. La evolución de estas cifras podría deberse a un mayor número de derivaciones o a una menor tasa de indicación quirúrgica, algo que se está analizando actualmente en la cohorte MSES [5-6]. La ILAE ha establecido estándares mínimos de volumen de casos para los centros de epilepsia [7-8].

Evidencia	Nivel
Tras el fracaso adecuado de dos fármacos, la probabilidad de control con medicación es muy baja y la cirugía ofrece tasas claramente superiores de libertad de crisis y mejor calidad de vida, por lo que se recomienda la derivación sistemática y temprana a un centro multidisciplinar de cirugía de epilepsia para evaluación prequirúrgica integral	I

Pregunta 32.2.- ¿La lobectomía temporal proporciona un mayor control de crisis y una mejoría en la calidad de vida en adultos con epilepsia del lóbulo temporal, en comparación con la continuidad del tratamiento farmacológico?

La lobectomía temporal constituye un recurso eficaz y seguro para el manejo de pacientes adultos con ERF del lóbulo temporal con mejores resultados en lo relativo a control de crisis y mejoría de calidad de vida que la continuación únicamente con tratamiento farmacológico.

Ante estos resultados, se publicaron guías clínicas y recomendaciones tanto por la Academia Americana de Neurología en colaboración con la Sociedad Americana de Epilepsia y la Asociación de Cirujanos Neurológicos [9].

Sin embargo, los estudios sobre las tendencias de CE a nivel mundial siguen demostrando una baja frecuencia de derivación y/o de derivación tardía, para evaluación prequirúrgica [10]. Se argumenta que el desconocimiento de los beneficios de la CE y la escasa derivación a centros especializados constituyen las causas principales. Otros factores que pueden explicar la reducción del número de candidatos quirúrgicos incluyen: la mayor eficacia de MAC de nueva generación; el aumento en el número de cirugías exitosas en edades pediátricas; la mejoría en el manejo de las crisis febriles y el estado epiléptico.

Los consensos de expertos sugieren que la efectividad y seguridad de la CE ha quedado demostrada. Un estudio multicéntrico europeo [11], comparando casos quirúrgicos en el bienio 1997-98 y 2012-13, documentó un aumento en la media de casos operados por centro de 31 a 50 ($p = 0,02$). La duración media de la enfermedad antes de la cirugía disminuyó en 5,2 años ($p < 0,001$) y la tasa de libertad de crisis (clase I de Engel) aumentó del 66,7% al 70,9% (p ajustado = 0,04), a pesar de un incremento de

cirugías complejas (extratemporales y/o con resonancia magnética negativa). Las cirugías del periodo 2012-2013 tuvieron 1,34 veces más probabilidades (IC 95%: 1,02-1,77) de lograr un resultado favorable en comparación con las cirugías anteriores. La mejoría fue más notable en la epilepsia extratemporal y en la epilepsia temporal con resonancia magnética negativa. La tasa de complicaciones neurológicas persistentes se mantuvo estable (4,6%-5,3%; $p = 0,7$).

Evidencia	Nivel
En adultos con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente, la lobectomía temporal ofrece un control de crisis muy superior y una mejor calidad de vida que la continuación del tratamiento farmacológico	I

Pregunta 32.3.- ¿La cirugía resectiva ofrece un mayor control de crisis y una mejor calidad de vida en niños con ERF en comparación con la continuación del tratamiento farmacológico en niños?

La cirugía resectiva en casos de ERF en la edad pediátrica ofrece un mejor control de crisis y una mejoría en la calidad de vida en comparación con la continuación de la terapia farmacológica. Las tasas de libertad de crisis son altamente dependientes de la etiología subyacente aun cuando se considere únicamente paliativa, debe explorarse la opción quirúrgica de manera interdisciplinaria.

Un metaanálisis [12] analizó 11 estudios que comparaban la cirugía con el tratamiento farmacológico, con un total de 456 pacientes en el grupo quirúrgico y 415 en el grupo farmacológico, con seguimiento entre 1 y 13,5 años. La tasa de libertad de crisis fue significativamente mayor en el grupo quirúrgico ($OR = 6,49$; IC 95%: 2,87-14,70; $p < 0,001$). El mismo metaanálisis incluyó otros 244 estudios retrospectivos y realizó análisis por subgrupos. En 68 estudios (patologías y localizaciones quirúrgicas diversas), la tasa de libertad de crisis fue del 64,8% al año, del 60,3% a 5 años y del 39,7% a 10 años. El análisis por tipo de cirugía (44 estudios) mostró mayor libertad de crisis tras cirugía hemisférica (74,7%), seguida de epilepsia del lóbulo temporal (73,3%) y epilepsia extratemporal (60,2%). Respecto a la etiología, la libertad de crisis fue mayor en tumores (78,9%), seguida de la esclerosis mesial temporal (77,9%) y menor en los hamartomas hipotalámicos (45%). En epilepsia no lesional (19 estudios), la libertad de crisis fue del 51,5%. En los 10 estudios que incluían epilepsia lesional y no lesional, la libertad de crisis fue menor en epilepsia no lesional ($OR = 0,54$; IC 95%: 0,34-0,88; $p = 0,013$). En 15 estudios que evaluaron la resección completa frente a la incompleta, el control fue peor con resección incompleta ($OR = 0,13$; IC 95%: 0,08-0,21; $p < 0,001$).

Evidencia	Nivel
En niños con epilepsia focal resistente a fármacos, la cirugía resectiva ofrece un control de crisis superior y una mejor calidad de vida que solo la modificación del tratamiento farmacológico, aunque con riesgo de déficits esperables neurológicos según la zona resecada	II

Pregunta 32.4.- ¿Cuáles son las principales técnicas resectivas y de desconexión en CE?

Técnicas resectivas

La ELT ha sido tradicionalmente dividida en epilepsia lateral o neocortical y epilepsia medial del lóbulo temporal (ELTm), considerando por separado los casos de epilepsia lesional. Ha existido un interés por la selección de las mejores técnicas para evitar principalmente defectos neuropsicológicos o de campos visuales, estas inquietudes han llevado al desarrollo de diferentes abordajes en los que se incluye la corteza neocortical o se preserva, en favor de técnicas más selectivas enfocadas a la resección mesial [13]. Esencialmente, se incluye la lobectomía temporal anteromedial (LTA) que conlleva resección de amígdala, hipocampo y giro parahipocampal y corteza temporal anterior (hasta 6 cm en el hemisferio no dominante y hasta 4,5 cm en el dominante), y la amigdalohipocampectomía selectiva (AHS), con diversas variaciones de abordaje (abordaje transilviano, transcortical o subtemporal), estas técnicas han sido denominadas modalidades anatómicas ya que se basan en el principio de que la resección del área “acordada” por el estudio prequirúrgico clínico/neuroimagen incluirá la ZE y se evitará la resección de áreas elocuentes al guiarse por límites anatómicos específicos. Por el contrario, las “resecciones a medida” se basan en mapeo funcional de corteza elocuente por electrocorticografía (ECoG) intraoperatoria y estimulación apoyada con potenciales motores, visuales o sensitivos, según la localización de la ZE, manteniendo el principio de reseca la ZE sin causar déficit adicional.

Los ECAs en cirugía temporal [14] no ofrecen análisis univariado o multivariado de tipos de intervención asociados a resultado quirúrgico, pero existen 6 estudios aleatorizados del tipo de intervención y uno de la extensión de la resección.

- **Lesionectomía/corticectomía:** Los pacientes con ERF con epilepsia lesional son candidatos a resección cuando la evaluación integral determina que la lesión es epileptógena. La resección incluye el sustrato patológico y el tejido epileptogénico circundante. Los sustratos patológicos más importantes son las neoplasias de bajo grado (tumor neuroectodérmico disembrionárico (DNET) y gangliogliomas), los cavernomas, la displasia cortical focal y las encefalocelos temporales. Con relación a los cavernomas, se ha documentado que la resección de hemosiderina rodeando la lesión es necesaria para el mejor control de crisis [15] y que la resección debe extenderse para incluir la/las zonas epileptógenas si es posible demostradas por ECoG, aunque muchos grupos no suelen realizarla por la logística requerida para ello. En todos los casos lesionales de ERF, el área epileptógena puede extenderse más allá de la lesión visible y se puede requerir de estudio EEG invasivo para localizar y delimitar su extensión y mejorar los resultados de la CE. Se debate la necesidad absoluta de la ECoG intraoperatoria como complemento quirúrgico, la hipótesis principal que sustenta su uso es el concepto de epileptogénesis secundaria, que sostiene que la presencia de una lesión epileptógena puede inducir mayor epileptogenicidad en la corteza perilesional o regiones remotas, descrito por Morrell, este fenómeno puede determinarse en función de la duración de la epilepsia del paciente y el número de crisis que ha tenido, esto podría explicar los mejores resultados observados en pacientes con una menor duración de la epilepsia. No se ha esclarecido el significado clínico de los cambios observados en la arquitectura celular en áreas remotas cercanas a lesiones epileptógenas [16]. En cualquier caso, la interpretación intraoperatoria de la ECoG por un epileptólogo con experiencia (sobre todo en las displasias corticales que es donde realmente se ha demostrado su utilidad), junto con un plan prequirúrgico bien definido, son elementos clave para maximizar la eficacia de la intervención.

- Resecciones neocorticales (generalmente en epilepsias focales con RM negativas): incluyen tanto resecciones corticales únicas como multilobares. Presentan la dificultad de delimitar la zona epileptógena que debe researse para lograr un buen control de crisis, especialmente cuando se encuentra próxima a áreas funcionales elocuentes. Estos casos frecuentemente requieren técnicas de neuroimagen funcionales o metabólicas adicionales o monitorización intracraneal y -en general- el resultado quirúrgico es menos favorable. La extensión de la resección se relaciona con el pronóstico en el control de las crisis: una RS que analizó 40 estudios con 3013 participantes, demostró que los pacientes con resecciones completas tenían mejor pronóstico que los pacientes con resecciones más limitadas (RR 1,41, IC 95%) [17].
- Hemisferectomía: desde la primera hemisferectomía anatómica practicada para epilepsia (1938) y la introducción de la hemisferectomía funcional por Rasmussen (1983) para prevenir la hemisiderosis, se han desarrollado múltiples variantes técnicas (hemisferotomías) orientadas a la desconexión. La variabilidad entre centros dificulta comparar resultados. Una revisión sistemática [18] describe una disminución de la mortalidad de las técnicas de hemisferectomía/hemisferotomía, del 32% (IC 95%: 0,21-0,48) en la década de 1970 al 2% (IC 95%: 0,01-0,05) en la década de 2020. La incidencia posoperatoria de hidrocefalia, así como la meningitis aséptica y la fiebre, es menor en la hemisferotomía respecto a la hemisferectomía anatómica. En una revisión sistemática [19] (29 estudios; 1102 pacientes), el 73,4% estaban libres de crisis en la última valoración. El control de crisis fue significativamente mejor en etiologías progresivas y adquiridas que en alteraciones del desarrollo cortical como la hemimegalencefalia ($p < 0,001$). La cirugía no suele aumentar el déficit motor preexistente y, por lo general, no produce trastornos severos del lenguaje; en pacientes mayores de 4-5 años al momento de la cirugía puede presentarse disfasia tras resecciones izquierdas. En un metaanálisis [20] (56 estudios; 1528 pacientes), el 73% quedaron libres de crisis. La probabilidad de libertad de crisis fue menor si se trataba de una epilepsia relacionada con trastornos del desarrollo cortical, si existían crisis generalizadas, si el EEG no lateralizaba o si concurrían anormalidades en la RM contralateral.

Técnicas de desconexión

- Callosotomía: procedimiento paliativo que consiste en la sección del cuerpo calloso con el objetivo de limitar la propagación interhemisférica de las descargas epilépticas y reducir la generalización de las crisis. Está indicada en pacientes con crisis incapacitantes con caída brusca (drop attacks), ya sean tónicas o atónicas, secundarias a epilepsia multifocal o al síndrome de Lennox-Gastaut, en los que las crisis tienden a la generalización rápida. En un metaanálisis [21] (58 estudios; 1742 pacientes), la probabilidad de quedar libre de crisis fue del 18,8% y la de quedar libre de crisis de caída del 55,3%. Se asociaron a mayor probabilidad de libertad de crisis la presencia de espasmos infantiles (RR 3,86; IC 95%: 1,13-13,23), una RM normal (RR 4,63; IC 95%: 1,75-12,25) y una menor duración de la epilepsia (RR 2,57; IC 95%: 1,23-5,38). Con relación a las crisis de caída, los mejores resultados se obtuvieron con la callosotomía completa (RR 2,90; IC 95%: 1,07-7,83) y la etiología idiopática (RR 2,84; IC 95%: 1,35-5,99).
- Transección subpial múltiple: consiste en realizar secciones verticales de la corteza, suficientemente cercanas unas de otras (aprox. 5 mm), para impedir la propagación de una descarga crítica hipsincrónica y suficientemente alejadas para conservar la organización funcional. Cada vez se utiliza menos como técnica aislada y se emplea, mayoritariamente, en combinación con

resecciones. En un metaanálisis [22] se observaron resultados excelentes con transecciones subpiales múltiples más resección (>95% de reducción de crisis), con reducción del 87% en crisis tónico-clónicas bilaterales y del 68% en crisis focales con o sin alteración de la conciencia. En pacientes sometidos a transecciones subpiales múltiples sin resección, la intervención también fue eficaz; el déficit permanente ocurrió en el 23% en casos con resección asociada y en el 19% sin resección [22]. En una revisión sistemática [23], la libertad de crisis se alcanzó en el 55,2% de los pacientes con transección subpial combinada con resección y en el 23,9% con transección aislada. Las complicaciones fueron frecuentes: hemiparesia transitoria (19,8%), disfasia transitoria (12,3%), paresia permanente (6,6%) y disfasia permanente (1,9%).

Tabla 32.1. Niveles de evidencia por técnica quirúrgica (resumen).

Técnicas	Nivel de evidencia
Lobectomía temporal anterior	I
Amigdalohipocampectomía selectiva	II
Lesionectomía	II
Resecciones extratemporales	II-III
Callosotomía	II
Hemisferotomía / hemisferectomía funcional	II
Desconexiones multilobares y transecciones subpiales múltiples	III

Pregunta 32.5.- ¿Cuáles son los beneficios que ofrece la CE a pacientes con epilepsia refractaria adultos y niños?

La CE en pacientes adultos y niños con ERF adecuadamente seleccionados se asocia con reducción o libertad de crisis, mejoría en calidad de vida, reducción de la mortalidad y beneficios asociados a la reducción o retirada de MAC.

Los ensayos clínicos aleatorizados en epilepsia del lóbulo temporal muestran una reducción postoperatoria de crisis y una mayor probabilidad de libertad de crisis frente al tratamiento médico [24-25]. Un MA [26] de 9 RS y 2 serie de casos extensas en pacientes con ERF sometidos a cirugía comunicaron libertad de crisis en el 34-74% (media del 62,5%) de los pacientes. El análisis del ensayo aumentando la seguridad de la CE, un registro abierto, multicéntrico y retrospectivo [27] define puntos de referencia para la amigdalohipocampectomía, considerando puntos de corte de referencia para resultado favorable (clase Engel I y II) $\geq 75.2\%$ (1 año de seguimiento) y $\geq 69.5\%$ (seguimiento promedio 39 meses).

Una revisión Cochrane evaluó [17] 182 estudios incluyendo 16855 pacientes sometidos a cirugía, en el 65% de los participantes se consiguió un buen resultado con la cirugía (rango entre 13,5 y el 95%), se encontraron ítems relacionados con un buen pronóstico: RM anormal, no uso de monitorización invasiva intracraneal, resección completa, presencia de ELTm, concordancia de la RM y EEG, historia de crisis febriles, ausencia de displasia cortical, presencia de tumor, resecciones del lado derecho y presencia de descargas epileptiformes unilaterales.

Los tres ECAs mostraron efectos positivos de la CE en calidad de vida, aunque con limitaciones en el corto seguimiento.

En una cohorte longitudinal que evaluó la calidad de vida (QOL) cinco años después de la cirugía de epilepsia, se encontró que a pesar de la disminución objetiva en memoria después de la cirugía, los pacientes que estaban libres de crisis mostraban mejoría en la calidad de vida comparable a los pacientes libres de crisis, pero sin deterioro de la memoria. [28] Una RS [29] evaluó el resultado cognitivo de la CE, aunque la mayor parte de los estudios se referían a resecciones temporales. El riesgo de afectación de la memoria con cirugía del lóbulo temporal dominante fue del 44%, dos veces mayor que en el lóbulo no dominante. El trastorno de la denominación se produjo en el 34% de los pacientes con cirugía en el lóbulo temporal izquierdo, sin apenas pacientes con ganancia (4%). Con todo, los resultados subjetivos de la memoria fueron mejores que cuando la memoria era medida de forma objetiva [30]. Aunque la cirugía del lóbulo temporal puede conllevar cierto deterioro cognitivo, este deterioro también puede ocurrir si el paciente continuara con crisis no controladas. En un estudio longitudinal [30] de casos de epilepsia temporal de 147 pacientes operados y 102 pacientes con MAC evaluados de manera basal (T1) a dos y a diez años (T3) se encontró que 63% del grupo quirúrgico y 12% del grupo farmacológico estaban libres de crisis a T3 mientras 60% del grupo quirúrgico y 50% del grupo farmacológico mostraban deterioro de memoria a T3. Los pacientes del grupo quirúrgico del lado izquierdo o que continuaban con crisis tuvieron mayor deterioro, en tanto los pacientes libres de crisis tuvieron una recuperación de memoria a T3. A los 10 años el deterioro cognitivo parece ser el mismo en los pacientes tratados con MAC que en los pacientes intervenidos que no obtuvieron control de crisis.

En una RS [31] se revisaron un total de 3774 títulos y resúmenes, y finalmente se incluyeron 16 estudios que comprendían 1182 pacientes únicos. El MA del QOLIE-31 incluyó seis estudios, y el MA del QOLIE-89 incluyó cuatro estudios. El cambio postoperatorio en la puntuación bruta fue de 20.5 para el QOLIE-31 y de 12.1 para el QOLIE-89. La regresión mostró una puntuación postoperatoria más alta en el QOLIE-31, así como un mayor cambio entre las puntuaciones preoperatorias y postoperatorias del QOLIE-31 en estudios de cohortes con una mayor proporción de pacientes con resultados favorables en el control de las crisis epilépticas. A nivel de estudio individual, la ausencia preoperatoria de trastornos del estado de ánimo, una mejor cognición preoperatoria, un menor número de ensayos con MAC antes de la cirugía, altos niveles de aceptación/entendimiento en la evaluación basal, el empleo remunerado antes y después de la cirugía, y no estar en tratamiento con antidepresivos después de la cirugía se asociaron con una mejor calidad de vida postoperatoria.

Una RS y MA [32] combinados mostró que los indicadores de calidad de vida en pacientes pediátricos operados mejoraron con respecto a los no operados, incluso en pacientes con discapacidad intelectual. En una cohorte se encontró que la ansiedad y depresión eran los principales determinantes de calidad de vida en un estudio de 4-11 años después de cirugía [33].

Con respecto a la trayectoria educativa y laboral, un estudio [34], basado en una población de 203 niños que habían sido sometidos a cirugía, incluyó datos sobre resultados educativos y laborales a los cinco, diez, quince y veinte años. El estudio analizó por separado a aquellos con discapacidad intelectual (DI) (IQ preoperatorio <70) y sin DI (IQ >69). En el seguimiento a los 20 años, el 77% de los pacientes sin DI estaban empleados, en comparación con solo el 10% de aquellos con DI. Los niveles de educación alcanzados y los resultados laborales fueron similares a los de la población general en aquellos sin DI. Los pacientes libres de crisis tenían una probabilidad significativamente mayor de trabajar a tiempo completo.

Un estudio [35] comparó el seguimiento a los 4 y 11 años después de la cirugía de 51 personas con epilepsia operadas en la infancia con 27 individuos con ERF no sometidos a cirugía. Un coeficiente intelectual más alto (IQ >85) se asoció con mejores resultados educativos, mientras que un mayor número de pacientes libres de crisis tenía licencia de conducir y vivía de forma independiente.

Los datos sugieren que los pacientes libres de crisis o libres de crisis discapacitantes tienen menor riesgo de muerte prematura [36-37] y reducción en la incidencia de SUDEP. La tasa de mortalidad permanece superior a las de la población general, encontrándose el efecto más pronunciado en hombres que en mujeres y significativamente mayor en pacientes con resecciones derechas.

La posibilidad de discontinuar los MAC es uno de los motivos que llevan a los pacientes a considerar la cirugía; el debate surge cuando se compilan los resultados a largo plazo y se aprecia una disminución en las tasas de libertad de crisis en pacientes que discontinúan la medicación. Un metaanálisis [38] documenta que, para todos los tipos de epilepsias, a largo plazo el 22% (IC 95%: 18-23%) de los pacientes estaban libres de crisis y el 20% (IC 95%: 18-23%) estaban sin MAC (con o sin crisis); el 41% (IC 95%: 37-45%) estaban en monoterapia y el 31% (IC 95%: 27-35%) en politerapia. De acuerdo con el tipo de cirugía: en epilepsia temporal, el 20% (IC 95%: 17-23%) estaban libres de crisis, el 14% (IC 95%: 11-17%) libres de MAC, el 50% (IC 95%: 45-55%) en monoterapia y el 33% (IC 95%: 29-38%) en politerapia. El cúmulo de estudios retrospectivos indica que las tasas de recurrencia varían del 25% al 50% a 10 años y sugiere que las probabilidades de control de crisis no se afectan significativamente por la discontinuación (o no) de los MAC. Los factores más señalados como riesgo de recurrencia son: edad mayor de 30 años al momento de la cirugía, persistencia posoperatoria de auras, RM normal, mayor duración de la epilepsia prequirúrgica, ausencia de esclerosis hipocampal y presencia de descargas interictales en el EEG posoperatorio. En un estudio prospectivo [39] de 135 pacientes libres de crisis tras lobectomía temporal anterior por ELTm, se estratificaron dos cohortes de retirada temprana (1 año) o tardía (3 años) basadas en la decisión del propio paciente. Tres años poscirugía ocurrió recurrencia de crisis en 23 (35,4%) pacientes del grupo de retirada temprana y en 10 (14,3%) del grupo de retirada tardía ($p = 0,005$; RR 2,48; IC 95%: 1,28-4,80). En el último seguimiento (promedio 10,4 $\pm$ 1,3 años), 27 (41,5%) pacientes del grupo de retirada temprana y 26 (37,1%) del grupo de retirada tardía tuvieron recurrencia ($p = 0,60$; RR 1,12; IC 95%: 0,74-1,70). En el último año de seguimiento, 123 (91%) pacientes estaban libres de crisis, sin diferencias entre grupos.

La evidencia es de baja calidad, especialmente por el tamaño de muestras y la heterogeneidad de los estudios, por lo que, en general, la práctica de continuar o discontinuar MAC se ha basado en preferencias de los pacientes y/o la experiencia del grupo. Existen revisiones de la actitudes y prácticas de diferentes grupos, incertidumbre en los factores que pudieran determinar un valor objetivo/predictivo, por ejemplo, los hallazgos en EEG, pero la evidencia no es suficiente para guiar la práctica. En niños, la situación es particular: el ensayo Time to Stop (TTS) determinó que el momento de retirada de MAC no tenía influencia en el resultado a largo plazo [40], el inicio de la retirada, el número de MAC retirados y la suspensión completa se asociaban con mejores índices de IQ [41], mientras otro estudio retrospectivo sostuvo que la retirada de MAC postoperatorio mejora la velocidad psicomotora [42]. Este conocimiento parece haber influido también en un ensayo clínico aleatorizado que no logró completarse, ya que la principal oposición a la aleatorización provino de los padres de los pacientes, lo que obligó a interrumpir el reclutamiento y declarar el estudio como no factible [43].

Evidencias	Nivel
En adultos y niños con ERF bien seleccionados, la CE ofrece un alto porcentaje de libertad de crisis y una mejora sustancial de la calidad de vida, con un perfil de riesgo bajo-moderado cuando se realiza en centros especializados	I
En muchos pacientes se observa una mejor adaptación psicosocial y, con frecuencia, estabilización o mejoría cognitiva	II-III
Es posible la reducción e incluso retirada de la medicación anticrisis en una proporción relevante de pacientes seleccionados, aunque con riesgo de recurrencia	II-III

Pregunta 32.6.- ¿Cuáles son las complicaciones y efectos adversos de los procedimientos quirúrgicos en epilepsia en adultos y niños?

La CE conlleva riesgos relacionados con la anestesia y la operación, como ocurre en todos los procedimientos quirúrgicos mayores. Además de estas complicaciones quirúrgicas, existe un riesgo de complicaciones neurológicas que dependen de la ubicación y la extensión de la resección quirúrgica. Un MA [44] describe que la mortalidad perioperatoria es poco frecuente, señalándose en 0.4% en CE temporal y un 1.2% en CE extratemporal.

Es importante distinguir entre complicaciones inesperadas y eventos adversos esperados (EAE), que no son infrecuentes y deben discutirse preoperatoriamente con el paciente/familiares y que deben aceptarse (o no) como balance entre riesgos y beneficios. Ejemplos de estos EAE son deterioro de la función de la mano después de una hemisferectomía y déficits en el campo visual del cuadrante superior tras resecciones del lóbulo temporal. Las complicaciones neurológicas inesperadas suelen considerarse menores si son temporales y mayores si persisten más allá de los 3 meses.

La imprecisión en la definición de complicaciones se ilustra en el informe de eventos adversos en el ECA en edad pediátrica, en el cual se comunica hasta un 33% de eventos adversos severos en el grupo quirúrgico. En aclaración editorial, los autores señalaron que la mayoría de estos casos se debían a 15 casos de hemiparesia agravada después de una hemisferotomía, es decir, eventos adversos esperados, y al excluirlos, la tasa de complicaciones clasificadas como mayores fue del 3,5%.

En la RS Cochrane [17] en 79 de los 182 estudios incluidos (43%) se informaron eventos adversos o complicaciones de la cirugía.

A pesar de las limitaciones, se registraron eventos adversos en 1331 de los 9599 participantes (13,8%) incluidos en 76 estudios [17]. Al tomar los datos de los estudios que especificaron el número de eventos adversos transitorios (282, 21%) y sumarlos a los eventos que podemos asumir como transitorios (es decir, de corta duración y tratables, incluyendo infección/fiebre, fuga/acumulación de líquido cefalorraquídeo (LCR), hemorragia, trombosis venosa profunda, estatus epiléptico y edema cerebral), encontramos que el número total de eventos adversos transitorios es de 618 (6%). Esto deja a 713 de los 9599 participantes (7,4%) con un evento adverso permanente. Es muy probable que esto represente una sobreestimación de la prevalencia del déficit neurológico permanente. Específicamente para cirugía temporal, el ensayo EASINESS define puntos de referencia para cualquier complicación $\leq 24.6\%$, infarto sintomático $\leq 5\%$, infección de lecho quirúrgico $\leq 1.1\%$, mortalidad intrahospitalaria $\leq 0\%$, reoperación $\leq 3.9\%$ [27].

Evidencias	Nivel
En adultos y niños con epilepsia farmacorresistente bien seleccionados, la cirugía presenta baja mortalidad y baja probabilidad de complicaciones mayores	II
En la cirugía de la epilepsia es relativamente frecuente la aparición de complicaciones menores y de déficits neurológicos esperables (p. ej., déficits visuales)	II
El riesgo aumenta con la edad, cirugías extensas y resecciones en áreas elocuentes, lo que refuerza la importancia de una evaluación temprana y centros especializados	II-III

<

>

Recomendaciones	Grado
Se recomienda que todos los pacientes (niños y adultos) con epilepsia farmacorresistente sean derivados a unidades especializadas para evaluación prequirúrgica	B
Debe considerarse referir a centros especializados de cirugía de la epilepsia, los casos de epilepsia focal con etiología estructural, aun sin esperar el fallo de dos ensayos de MAC	B
Todos los centros que llevan a cabo cirugía de la epilepsia deben contar con un equipo multidisciplinar para evaluar y presentar un plan quirúrgico consensuado de manera individual para cada paciente	B
Los pacientes con ERF focal con estudio prequirúrgico que logre localizar y delimitar una zona epileptogénica que pueda ser resecada sin ocasionar déficit adicional deben someterse a resección	B
Los pacientes con ERF sintomática a procesos estructurales hemisféricos no circunscritos con déficits neurológicos focales y CE incapacitantes deben ser evaluados para cirugía (hemisferectomía funcional o algunas de sus variantes) y se les debe proponer cirugía si la relación riesgo/beneficio es favorable	C
La edad, la discapacidad intelectual y la patología psiquiátrica no son contraindicaciones para la cirugía de la epilepsia, si bien, debe valorarse cada caso de forma individualizada	C
El comité multidisciplinar debe recomendar la mejor opción quirúrgica para el paciente, considerando el pronóstico y probabilidad de reducción de crisis y mejoría de calidad de vida, independientemente de la experiencia que se tenga en el centro y -en su caso- referir el paciente al centro en el que se lleve a cabo el procedimiento considerado como mejor opción	B
El neurocirujano encargado debe tener entrenamiento especializado en cirugía de la epilepsia	B
Todos los centros deben contar con la capacidad para valoración de dominancia del lenguaje y memoria, y el equipo quirúrgico debe contar con capacidad para realizar mapeo funcional intraoperatorio, incluyendo mapeo motor, sensorial, de lenguaje	B
Para los casos de cirugía resectiva se debe contar con la posibilidad de implementar electrocorticografía intraoperatoria para delimitación de zona epileptogénica	B
Los centros en los que se lleva a cabo evaluación invasiva deben contar con capacidad para video monitorización continua con electrodos intracraneales, utilizando electrodos profundos insertados por sistemas estereotácticos, (SEEG) combinación de tiras subdurales y electrodos profundos insertados por trépano (HEEG)	B
En todos los casos de cirugía resectiva debe contarse con la posibilidad de analizar o enviar el espécimen quirúrgico a un neuropatólogo experimentado	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Jehi L, Jette N, Kwon CS, Josephson CB, Burneo JG, Cendes F, Sperling MR, Baxendale S, Busch RM, Triki CC, Cross JH, Ekstein D, Englot DJ, Luan G, Palmmini A, Rios L, Wang X, Roessler K, Rydenhag B, Ramantani G, Schuele S, Wilmschurst JM, Wilson S, Wiebe S. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(10):2491-2506. doi:10.1111/epi.17350.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. doi:10.1056/NEJM200002033420503.
3. Sheikh SR, Kattan MW, Steinmetz M, Singer ME, Udeh BL, Jehi L. Cost-effectiveness of surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy in the US. *Neurology*. 2020 Sep 8;95(10):e1404-e1416. doi:10.1212/WNL.00000000000010185.
4. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczak TS, Shinnar S, Bazil CW, Pacia SV, Spencer SS; Multicenter Study of Epilepsy Surgery. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia*. 2003 Nov;44(11):1425-33. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.24203.x.
5. Multicenter Study of Epilepsy Surgery (MSES) clinical trial page [Internet]. [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://clinicaltrials.med.nyu.edu/clinicaltrial/913/multicenter-study-epilepsy-surgery/>.
6. Clark AJ, Samuel R, Saez I, Kennedy J, Seyal M, Shahlaie K, Girgis F. The impact of sub specialization within functional neurosurgery on patient outcomes in a comprehensive epilepsy center. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Jun;205:106636. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106636.
7. Rosenow F, Bast T, Czech T, Feucht M, Hans VH, Helmstaedter C, Huppertz HJ, Noachtar S, Oltmanns F, Polster T, Seeck M, Trinka E, Wagner K, Strzelczyk A. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016;57(8):1215-20. doi:10.1111/epi.13449.
8. Gaillard WD, Jette N, Arnold ST, Arzimanoglou A, Braun KPJ, Cukiert A, Dick A, Harvey AS, Jacobs J, Rydenhag B, Udani V, Wilmschurst JM, Cross JH, Jayakar P; Task Force for Pediatric Epilepsy Surgery, Commission for Pediatrics, and the Surgical Commission of the International League Against Epilepsy. Establishing criteria for pediatric epilepsy surgery center levels of care: Report from the ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Task Force. *Epilepsia*. 2020;61(12):2629-2642. doi:10.1111/epi.16698.
9. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. 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*. 2003 Feb 25;60(4):538-47. doi:10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d.
10. Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol*. 2016 Aug;15(9):982-994. doi:10.1016/S1474-4422(16)30127-2.
11. Baud MO, Perneger T, Rácz A, Pensel MC, Elger C, Rydenhag B, Malmgren K, Cross JH, McKenna G, Tisdall M, Lamberink HJ, Rheims S, Ryvlin P, Isnard J, Mauguière F, Arzimanoglou A, Akkol S, Deniz K, Ozkara C, Lossius M, Rektor I, Kälviäinen R, Vanhatalo LM, Dimova P, Minkin K, Staack AM, Steinhoff BJ, Kalina A, Krsek P, Marusic P, Jordan Z, Fabo D, Carrette E, Boon P, Rocka S, Mameniškienė R, Vulliemoz S, Pittau F, Braun KPJ, Seeck M. European trends in epilepsy surgery. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):e96-e106. doi:10.1212/WNL.0000000000005776.

12. Widjaja E, Jain P, Demoe L, Guttman A, Tomlinson G, Sander B. Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: systematic review and meta-analyses. *Neurology*. 2020 Feb 18;94(7):311-321. doi:10.1212/WNL.00000000000008966.
13. Alonso Vanegas MA, Lew SM, Morino M, Sarmento SA. Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:10-18. doi:10.1111/epi.13684.
14. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):886-92. doi:10.1111/epi.12625.
15. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, Hamer HM, Knake S, Kahane P, Lüders HO, Mathern GW, Menzler K, Miller J, Otsuki T, Ozkara C, Pitkänen A, Roper SN, Sakamoto AC, Sure U, Walker MC, Steinhoff BJ; Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2025-35. doi:10.1111/epi.12402.
16. Dallas J, Englot DJ, Naftel RP. Neurosurgical approaches to pediatric epilepsy: Indications, techniques, and outcomes of common surgical procedures. *Seizure*. 2020;77:76-85. doi:10.1016/j.seizure.2018.11.007.
17. West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, Ramirez R, Newton R. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 25;6(6):CD010541. doi:10.1002/14651858.CD010541.pub3.
18. Karagianni MD, Brotis AG, Tasiou A, Delev D, von Lehe M, Schijns OEMG, Fountas KN. Hemispherotomy Revised: A complication overview and a systematic review meta-analysis. *Brain Spine*. 2023 Jun 19;3:101766. doi:10.1016/j.bas.2023.101766.
19. Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, Patel DM, Tubbs RS, Blount JP, Winkler PA. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Jan;15(1):34-44. doi:10.3171/2014.10.PEDS14155.
20. Hu WH, Zhang C, Zhang K, Shao XQ, Zhang JG. Hemispheric surgery for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis with emphasis on seizure predictors and outcomes. *J Neurosurg*. 2016;124(4):952-61. doi:10.3171/2015.4.JNS14438.
21. Chan AY, Rolston JD, Lee B, Vadera S, Englot DJ. Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018 Jun 1;130(4):1193-1202. doi:10.3171/2017.12.JNS172331.
22. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, O'Connor M, Orbach D, Krauss G, Sperling M, Devinsky O, Elger C, Lesser R, Mulligan L, Westerveld M. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia*. 2002 Feb;43(2):141-5. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.28101.x.
23. Rolston JD, Deng H, Wang DD, Englot DJ, Chang EF. Multiple subpial transections for medically refractory epilepsy: a disaggregated review of patient-level data. *Neurosurgery*. 2018 May 1;82(5):613-620. doi:10.1093/neuros/nyx311.
24. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):311-8. doi:10.1056/NEJM200108023450501.
25. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kiebertz K; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):922-30. doi:10.1001/jama.2012.220.
26. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015 Jan 20;313(3):285-93. doi:10.1001/jama.2014.17426.

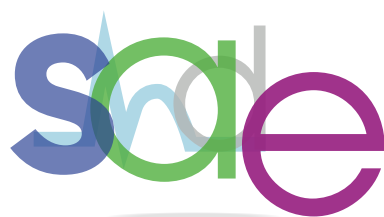
27. Drexler R, Ricklefs FL, Ben-Haim S, Rada A, Wörmann F, Cloppenborg T, Bien CG, Simon M, Kalbhenn T, Colon A, Rijkers K, Schijns O, Borger V, Surges R, Vatter H, Rizzi M, de Curtis M, Didato G, Castelli N, Carpentier A, Mathon B, Yasuda CL, Cendes F, Chandra PS, Tripathi M, Clusmann H, Delev D, Guenot M, Haegelen C, Catenoix H, Lang J, Hamer H, Brandner S, Walther K, Hauptmann JS, Jeffree RL, Kegele J, Weinbrenner E, Naros G, Velz J, Krayenbühl N, Onken J, Schneider UC, Holtkamp M, Rössler K, Spyranis A, Strzelczyk A, Rosenow F, Stodieck S, Alonso-Vanegas MA, Wellmer J, Wehner T, Dührsen L, Gempt J, Sauvigny T. Defining benchmark outcomes for mesial temporal lobe epilepsy surgery: A global multicenter analysis of 1119 cases. *Epilepsia*. 2024;65(5):1333-1345. doi:10.1111/epi.17923.
28. Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ, Walczak TS, Cicchetti DV, Berg AT, Vickrey BG, Barr WB, Sperling MR, Masur D, Spencer SS. Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology*. 2007;68(23):1988-94. doi:10.1212/01.wnl.0000264000.11511.30.
29. Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Hader WJ, Jetté N. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*. 2011;52(5):857-69. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03022.x.
30. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54(4):425-32. doi:10.1002/ana.10692.
31. Shakhatreh L, Foster E, Siriratnam P, Neal A, Carney PW, Jackson GD, O'Brien TJ, Kwan P, Chen Z, Ademi Z. Impact of epilepsy surgery on quality of life: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2023;64(7):1709-1721. doi:10.1111/epi.17644.
32. Maragkos GA, Geropoulos G, Kechagias K, Ziogas IA, Mylonas KS. Quality of Life After Epilepsy Surgery in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2019 Dec 1;85(6):741-749. doi:10.1093/neuros/nyy471.
33. Puka K, Smith ML. Predictors of long-term quality of life after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015;56(6):873-81. doi:10.1111/epi.13004.
34. Reinholdson J, Olsson I, Edelvik Tranberg A, Malmgren K. Long-term employment outcomes after epilepsy surgery in childhood. *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):e205-e216. doi:10.1212/WNL.00000000000008681.
35. Puka K, Smith ML. Where are they now? Psychosocial, educational, and vocational outcomes after epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia*. 2016;57(4):574-81. doi:10.1111/epi.13327.
36. Granthon C, Tranberg AE, Malmgren K, Strandberg MC, Kumlien E, Redfors P. Reduced long-term mortality after successful resective epilepsy surgery: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Feb 14;95(3):249-255. doi:10.1136/jnnp-2023-331417.
37. Seymour N, Granbichler CA, Polkey CE, Nashef L. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):267-71. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03343.x.
38. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007;130(Pt 2):334-45. doi:10.1093/brain/awl316.
39. Rathore C, Radhakrishnan K, Jeyaraj MK, Wattamwar PR, Baheti N, Sarma SP. Early versus late antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Seizure*. 2020;75:23-27. doi:10.1016/j.seizure.2019.12.008.
40. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, Braun KP; TimeToStop study group. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):784-91. doi:10.1016/S1474-4422(12)70165-5.

41. Boshuisen K, Lamberink HJ, van Schooneveld MM, Cross JH, Arzimanoglou A, van der Tweel I, Geleijns K, Uiterwaal CS, Braun KP. Cognitive consequences of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery, the TimeToStop (TTS) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Oct 26;16:482. doi:10.1186/s13063-015-0989-2.
42. van Schooneveld MM, van Erp N, Boshuisen K, Meekes J, Braun KP. Withdrawal of antiepileptic drugs improves psychomotor speed after childhood epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2013 Nov;107(1-2):200-3. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.08.004.
43. Lamberink HJ, Geleijns K, Otte WM, Arzimanoglou A, Helen Cross J, Korff CM, Ramantani G, Braun KPJ. Why the TimeToStop trial failed to recruit: a survey on antiepileptic drug withdrawal after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2018 Oct 1;20(5):374-385. doi:10.1684/epd.2018.1003.
44. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S, Kwon CS, Jette N. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia*. 2013;54(5):840-7. doi:10.1111/epi.12161.

<

>





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



Técnicas de Neuroestimulación en Epilepsia

AUTORAS:

- Victoria E. Fernández Sánchez
- Guadalupe Fernández-Baca Vaca

REVISORA:

- Paula Martínez Agredano

Introducción

La neuroestimulación consiste en producir una estimulación o inhibición reversible de la actividad neuronal mediante tecnologías implantables y no implantables que utilizan diversas energías: eléctrica, magnética, química. En epilepsia se utiliza para regular la actividad neuronal y tratar crisis epilépticas, especialmente en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Este tratamiento busca neutralizar las zonas del cerebro responsables de las crisis epilépticas sin afectar las funciones normales del cerebro.

Pregunta 33.1.- ¿Es eficaz el estimulador del nervio vago en el tratamiento de epilepsia?

El estimulador del nervio vago (ENV) es un dispositivo de neuroestimulación invasivo que se coloca en la porción cervical del nervio vago. El mecanismo exacto de acción no se conoce. El mecanismo fundamental sería que la estimulación provoca un incremento de la actividad sináptica en el tálamo y en las proyecciones talamocorticales que ocasiona una disminución de la sincronía de las actividades sinápticas entre las distintas regiones corticales. Fue aprobado en Europa en 1994 y en Estados Unidos en 1997 como tratamiento coadyuvante en epilepsias focales farmacorresistentes no susceptibles de cirugía resectiva y en epilepsias generalizadas en todos los grupos de edad [1-7].

En una revisión sistemática con metaanálisis reciente (2025) sobre la terapia de estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsias [8], se revisaron un total de 1.023 artículos, de los que finalmente se incluyeron 28 artículos en el análisis final. De ellos, 9 eran ensayos clínicos controlados y 19 eran estudios observacionales. La estimación combinada de >50% de reducción de las crisis fue de 0,46 (IC del 95%: 0,40-0,51) y la estimación combinada del OR que compara la reducción de las crisis >50% versus ≤50% fue de 0,76 (IC del 95%: 0,44-1,29). Es decir, el 46 % de pacientes con epilepsia refractaria, tanto de epilepsias focales como generalizadas, experimentan una reducción de ≥ 50 % del número de crisis con el tratamiento de estimulación del nervio vago.

Para el tratamiento de epilepsias con etiología genéticas también se ha utilizado el ENV. Las mayores evidencias se tienen para la esclerosis tuberosa. En estos pacientes, la tasa de ausencia de crisis (IC del 95 %) fue del 40 % (12 %-71 %), la tasa de reducción de las crisis ≥ 90 % fue del 31 % (8 %-56 %) y la

tasa de reducción $\geq 50\%$ fue del 68 % (48 %–91 %). Con respecto a los resultados secundarios de la ENV en pacientes con esclerosis tuberosa, varios estudios informaron una disminución de la gravedad de las crisis y mejores resultados en calidad de vida. [9]. En los pacientes con síndrome de Dravet, ningún paciente quedó libre de crisis; la proporción (IC del 95 %) de pacientes con una reducción de las crisis $\geq 50\%$ fue del 41 % (21 %-58 %). Los resultados cognitivos secundarios de la ENV fueron variables en los pacientes con síndrome de Dravet, pero estos pacientes demostraron beneficios en la duración de las crisis y el estado epiléptico. En otro metanálisis específico demostró que la eficacia del ENV en la reducción de $>50\%$ de crisis fue de 0,54 (IC del 95%: 0,3 a 0,65) en los pacientes con síndrome de Dravet tratados con VNS ($p < 0,05$). [9,10]

Los efectos secundarios del ENV pueden ser secundarios a la cirugía de implantación o por la estimulación crónica del nervio vago (ronquera (35,5%), tos (13%) y dolor de garganta (12%) y mejoran en los primeros meses tras implantación o reduciendo la intensidad del estímulo eléctrico [4].

Evidencia	Nivel
La estimulación invasiva del nervio vago es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	II

La **estimulación transcutánea del nervio vago** constituye una modalidad de neuroestimulación menos invasiva, que o requiere cirugía en la que se aplica un pulso eléctrico generado por un dispositivo colocado en uno o ambos oídos que estimula la rama auricular del nervio vago hasta llegar al núcleo del tracto solitario, después al locus cerúleo y estructuras corticales y subcorticales, que incluyen la red del sistema límbico, aunque de manera similar a la estimulación invasiva del nervio vago, se desconoce su mecanismo exacto de acción.

Dos revisiones sistemáticas han abordado los resultados en epilepsia del tratamiento con estimulación transcutánea del nervio vago. En la del 2020, se incluyeron un total de 10 estudios con 350 pacientes. La colocación del electrodo podía ser tanto bilateral como unilateral. La frecuencia de estimulación varió entre 10 y 30 Hz, mientras que la intensidad del tratamiento generalmente se ajustó según las preferencias y tolerancia de los pacientes (alrededor de 1 mA) y por debajo del umbral del dolor. En los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, la reducción media de la frecuencia de las crisis varió del 30 al 65%. Dos estudios informaron una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de la gravedad de las crisis. El efecto secundario más común fue dolor de cabeza (8,9%), seguido de irritación de la piel en el lugar de la colocación (7,1%) y nasofaringitis (5,1%). No se informaron efectos secundarios graves o potencialmente mortales[11]. En otra revisión sistemática del 2024, que incluía 9 estudios clínicos, la estimulación transcutánea del nervio vago demostró una tasa de respuesta mayor que el grupo control (OR = 2.94, 95 % CI = 1.94 — 4.46, $P < 0.05$) [12].

Evidencia	Nivel
La estimulación transcutánea del nervio vago es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	III

Pregunta 33.2.- ¿Es eficaz la estimulación trigeminal externa en el tratamiento de epilepsia?

La estimulación trigeminal externa es un tratamiento relativamente novedoso en epilepsia que trata de modular la actividad cerebral mediante la estimulación de la piel de la frente- rama V1 del nervio trigémino. Es una estimulación no invasiva, mediante electrodos superficiales adhesivos. Su acción antiepiléptica parece estar relacionada con la reducción de la excitabilidad cortical. Esta estimulación está aprobada en Europa desde 2012.

En 2020, un ensayo clínico controlado con estimulación trigeminal externa sobre 40 pacientes con epilepsia refractaria focal temporales o frontales que no eran candidatos quirúrgicos, ofreció resultados prometedores. A los 12 meses, el porcentaje de respondedores fue del 50% en el grupo tratado y del 0% en el grupo control. La frecuencia de las crisis en el grupo tratado disminuyó en un 43,5% desde el inicio. El subgrupo de epilepsia temporal respondió mejor que el subgrupo de epilepsia frontal (55,56% frente a 45,45%, respectivamente). La estimulación trigeminal a largo plazo no afectó la función neuropsicológica ni la excitabilidad del nervio trigémino. No se observaron eventos adversos relevantes. Se observó irritación de la piel de la frente en 3 pacientes (15%), dolor de cabeza en 4 (20%) y ansiedad en 2 (10%). Este estudio proporciona una evidencia de clase II de la estimulación trigeminal externa para la reducción de crisis en epilepsias refractarias [13].

Evidencia	Nivel
La estimulación externa del nervio trigémino es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	II

Pregunta 33.3.- ¿Es eficaz la estimulación cerebral profunda en el tratamiento de epilepsia?

La estimulación cerebral profunda (ECP) consiste en la colocación de electrodos profundos en el núcleo anterior del tálamo de forma bilateral en circuito abierto. Aunque el mecanismo de acción se desconoce, se ha sugerido que la estimulación a alta frecuencia (>50 Hz) produce una lesión reversible que simula una ablación.

Se aprobó su uso en Europa y Canadá para epilepsias farmacorresistentes focales tras conocerse los resultados del estudio Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy (SANTE), un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de la estimulación bilateral del núcleo anterior del tálamo a alta frecuencia (>100 Hz) en 110 pacientes. En el último mes de la fase ciega, el grupo estimulado tuvo una reducción de crisis un 29% mayor en comparación con el grupo control. A los 2 años, se observó una reducción porcentual media del 56 % en la frecuencia de las crisis; el 54 % de los pacientes tuvo una reducción de las crisis de al menos el 50 % y 14 pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses. Se produjeron cinco muertes y ninguna se debió a la implantación o estimulación. Ningún participante tuvo hemorragia sintomática ni infección cerebral [14]. Posteriormente, se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la ECP del núcleo anterior del tálamo a los 7 y 10 años de la implantación. Antes del cierre del estudio, 57 pacientes continuaron la terapia en 14 centros del estudio, con un seguimiento de al menos 10 (máximo 14) años. A los 7 años, la reducción porcentual media de la frecuencia de las crisis con respecto al valor inicial fue del 75 % ($p < .001$). El tipo de crisis epiléptica más grave, focal a tónico-clónica bilateral, se redujo en un 71%. La tasa de SUDEP con ECP (2.0) resultó comparable a otros tratamientos de neuromodulación [15].

El núcleo anterior del tálamo es la única diana de ECP aprobada por la FDA para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, pero el hipocampo y el núcleo centromediano son potenciales dianas de ECP para la epilepsia generalizada refractaria. Una revisión sistemática con metanálisis evaluó la eficacia de estas otras dianas de implantación. Se incluyeron treinta y nueve estudios con un total de 296 pacientes (núcleo anterior del tálamo: 69 %, hipocampo: 11 %, núcleo centromediano: 21 %). El grupo de respondedores fueron 209 pacientes (70,6 %). La respuesta fue significativamente mayor en pacientes con crisis generalizadas en comparación con aquellos con crisis focales (93,2 % frente a 63,9 %; $p < 0,001$). La respuesta fue significativamente mayor con el núcleo centromediano (83,9 %) y el hipocampo (77,4 %) en comparación con el núcleo anterior del tálamo (65,5 %) como objetivos de la ECP ($p = 0,014$). La respuesta también se asoció significativamente con una mayor duración del uso de la ECP ($p = 0,008$) [16].

En un metanálisis realizado sobre la eficacia y seguridad de la ECP del núcleo anterior del tálamo para el tratamiento de la epilepsia, se observa una proporción del 67% (intervalo de confianza [IC] del 95% 54%-79%) de respondedores y 33% (IC del 95% 21%-46%) de no respondedores. Además, 4% (IC del 95% 0%-9%) de los pacientes presentaron un aumento en la frecuencia de las crisis. En el análisis a largo plazo, en este estudio se observa un 72% (IC del 95% 66%-78%) de respondedores y un 27% (IC del 95% 21%-34%) de no respondedores. Además, hubo un aumento del 2% (IC del 95% 0%-5%) en la frecuencia de las crisis. No se informó de mortalidad relacionada con el procedimiento en ningún seguimiento.[17] En el seguimiento en un registro multicéntrico (MORE) en vida real de 170 pacientes implantados en el núcleo anterior del tálamo, se vio que la frecuencia de crisis mensual media disminuyó un 33,1%, de 15,8 al inicio a 8,8 a los 2 años ($P < 0,0001$) con un RR del 32,3%. En el subgrupo de 47 pacientes que completaron 5 años de seguimiento, la frecuencia de crisis mensual media disminuyó un 55,1%, de 16 al inicio a 7,9 a los 5 años ($P < 0,0001$) con un RR del 53,2% [18].

La ECP del núcleo anterior de tálamo en población pediátrica se ha analizado en un metaanálisis exhaustivo, en los estudios de pequeñas cohortes retrospectivas y series de casos, el 69 % de los pacientes presentó una respuesta favorable al tratamiento. La edad, el objetivo, la modalidad y la lateralidad no tuvieron una asociación significativa con la respuesta. La neuromodulación talámica parece ser un tratamiento seguro y eficaz para la epilepsia infantil [19].

Evidencia	Nivel
La estimulación cerebral profunda es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	I

Pregunta 33.4.- ¿Es eficaz la estimulación inducida por crisis (“responsive neurostimulation” - RNS) en el tratamiento de epilepsia?

La estimulación inducida por crisis (“responsive neurostimulation” - RNS) es una estimulación cerebral de circuito cerrado desencadenada con la detección de actividad epileptiforme mediante tiras subdurales o electrodos profundos situados próximos al foco epileptógeno, que desencadena un estímulo eléctrico que frena el desarrollo de la crisis epiléptica. Está aprobado en USA desde 2013 pero no ha sido autorizado en Europa. Los ensayos controlados aleatorios han establecido la eficacia de RNS para la epilepsia farmacorresistente que involucra uno o dos focos epileptógenos, y los pacientes experimentan una reducción promedio en la frecuencia de las crisis del 75 % después de nueve años de terapia.[20]

Un metanálisis de 2022 sobre la RNS incluyó 17 estudios en la revisión final, representativos de 541 pacientes. La tasa media de reducción de las crisis fue del 68 % (intervalo de confianza del 95 %: 61 %-76 %), y la tasa media de respuesta fue del 68 % (intervalo de confianza del 95 %: 60 %-75 %).

Se produjeron complicaciones en 102 de los 541 pacientes, lo que supone una tasa de complicaciones del 18,9 %. Se demostró un fuerte sesgo de publicación hacia una mayor tasa de reducción de las crisis y una mayor tasa de respuesta entre la literatura incluida[21].

En niños hay experiencias puntuales recogidas en un metaanálisis de 1624 estudios de los que se incluyeron 15, lo que dio un total de 98 participantes individuales con un tiempo de seguimiento medio de 12 meses, la reducción porcentual media de las crisis fue del 75% y el 57% de los pacientes alcanzaron un resultado de clase Engel < 2, de los cuales el 9,7% logró estar libre de crisis epilépticas [22].

Evidencia	Nivel
La estimulación inducida por crisis (RNS) es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	II

Pregunta 33.5.- ¿Es eficaz la estimulación magnética repetitiva en el tratamiento de epilepsia?

La estimulación cerebral transcraneal magnética es una técnica neurofisiológica que se basa en la capacidad de un campo magnético de producir una despolarización de las neuronas corticales sobre las que se sitúa el dispositivo. La estimulación cerebral transcraneal magnética repetitiva (EMTr) a bajas frecuencias (<1 Hz) podría reducir la excitabilidad neuronal, incrementando el umbral crítico si se sitúa sobre la zona epileptógena, mientras que una estimulación a frecuencias altas (>10 Hz) produciría el efecto contrario. Tras la descripción de casos puntuales de mejoría del número de crisis tras estimulación con EMTr, se realizaron ensayos clínicos para evaluar la eficacia de esta terapia. La revisión de la eficacia de esta terapia realizada por Cochrane 2021, detectó ocho estudios (241 participantes), todos ensayos aleatorios; siete de los estudios eran ciegos. No se pudo realizar metaanálisis por la heterogeneidad de los estudios. Dos de los ocho estudios analizados mostraron una reducción estadísticamente significativa en la tasa de crisis desde el inicio (72% y 78,9% de reducción de crisis por semana desde la tasa inicial, respectivamente), mientras que los otros seis estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de crisis tras el tratamiento con TMSr en comparación con los controles. Los efectos adversos fueron poco frecuentes en los estudios y generalmente incluyeron dolor de cabeza, mareos y tinnitus; sin embargo, se produjo una mayor frecuencia de crisis en una pequeña cantidad de personas [23].

Los protocolos de EMTr más actuales, por ejemplo con theta-burst continuo, parecen tener muy buena perspectivas en el tratamiento de la epilepsia como indica un ensayo clínico controlado de 12 pacientes, estimulando la zona del vertex para los pacientes con epilepsias generalizadas o sobre la zona epileptógena en las epilepsias focales [24].; y en otro ensayo clínico controlado de 44 pacientes estimulando el cerebelo con EMTr theta-burst continuo [25]. Aunque tendrá que ser evaluado con ensayos clínicos que incluyan a más pacientes.

Evidencia	Nivel
La estimulación magnética repetitiva es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	II

Pregunta 33.6.- ¿Es eficaz la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa en el tratamiento de epilepsia?

La estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa (tDCS) aplica pequeñas cantidades de corriente eléctrica al cuero cabelludo mediante dos electrodos (cátodo y ánodo). La localización de los electrodos varía en función del efecto que se quiera conseguir, y en epilepsia suelen situarse entre las zonas donde las descargas intercríticas tengan la mayor amplitud [26]. La tDCS catódica (c-tDCS) provoca hiperpolarización de los potenciales de membrana en reposo, mientras que la tDCS anódica provoca despolarización. El potencial de modificar la excitabilidad de la red epileptógena mediante tDCS ofrece una opción no invasiva para disminuir la excitabilidad anormal de las redes en pacientes con epilepsia, lo que potencialmente conduciría a una reducción en las tasas de crisis en esta población.

Hay cuatro metaanálisis recientes que muestran resultados no concluyentes, un estudio mexicano incluye 9 estudios, que constituyen a 253 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La tDCS redujo significativamente la frecuencia de las crisis en el seguimiento de 1 y 2 meses en comparación con placebo, con una diferencia media (DM) de -2,62, IC del 95% (-5,20, -0,04), $p = 0,05$ al mes y una DM de -2,80, IC del 95% (-5,08, -0,53), $p = 0,02$ a los 2 meses. No se observaron cambios significativos en las descargas interictales (DI) en el electroencefalograma (EEG). Los eventos adversos fueron generalmente leves y consistieron en picazón, erupción cutánea y dolor de cabeza, siendo los más comunes [27]; otro, egipcio, incluye nueve ensayos controlados con placebo, aleatorizados y paralelos con un total de 267 pacientes. Los pacientes con tDCS activa tuvieron una frecuencia de crisis por mes significativamente menor a las 4 y 8 semanas (MD = -4,06, IC del 95 % [-6,01 a -2,12], $p < 0,0001$) y (MD = -2,66, IC del 95 % [-5,09 a -0,23], $p = 0,03$), respectivamente. Sin embargo, la frecuencia de crisis semanal no mostró resultados estadísticamente significativos a las 4 semanas de seguimiento. Se observó que las DI disminuyeron significativamente a las 2, 4 y 8 semanas de seguimiento. Los eventos adversos informados fueron leves, incluido un picor leve y una erupción eritematosa que se resolvieron espontáneamente.[28]; un metaanálisis chino, incluyó 12 ensayos, 219 participantes en el grupo tDCS, arrojó como resultado que la tDCS puede reducir la frecuencia de las crisis epilépticas (SMD = - 0,63, IC del 95 % = [-0,90, - 0,36], $P < 0,00001$), y parece que no tiene efecto sobre las DI en pacientes con epilepsia[29]. Por lo tanto la tDCS puede reducir eficazmente la frecuencia de las crisis a corto plazo y es bien tolerada [30].

Evidencia	Nivel
La estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	III

Recomendaciones. Técnicas de neuroestimulación en epilepsia	Grado
El estimulador invasivo del nervio vago es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	B
La estimulación transcutánea del nervio vago es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	C
El estimulador del nervio trigémino es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	B
La estimulación cerebral profunda es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	B
La estimulación inducida por crisis (RNS) es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	B
La estimulación magnética repetitiva es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	C
La estimulación eléctrica transcraneal directa es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria	C

BIBLIOGRAFÍA

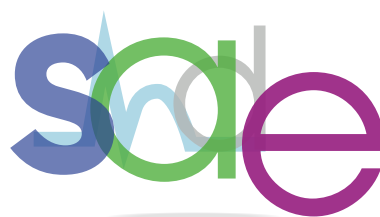
1. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology*. 2005;65:317-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000168899.11598.00.
2. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51:48-55. DOI: 10.1212/wnl.51.1.48.
3. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology*. 1995;45:224-30. DOI: 10.1212/wnl.45.2.224.
4. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, Willis J, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*. 1994;35:627-36. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02483.x.
5. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Partial Seizures: 1. A Controlled Study of Effect on Seizures. *Epilepsia*. 1994;35:616-26. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x .
6. Michael JE, Wegener K, Barnes DW. Vagus nerve stimulation for intractable seizures: one year follow-up. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. 1993;25:362-6. DOI:10.1097/01376517-199312000-00007.
7. Yamamoto T. Vagus nerve stimulation therapy: indications, programing, and outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55:407-15. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0405.
8. Muniyandi M, Chelvanayagam K, Salam SA, Vadamalai S, Rajsekar K, Ramachandran R. Significant reduction of seizure frequency in patients with drug-resistant epilepsy by vagus nerve stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2025;210:107510. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2025.107510.
9. Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, Katlowitz KA, Kizek DJ, Lam S. The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2022;29:667-80. DOI: 10.3171/2022.1.PEDS222.
10. Chen S, Li M, Huang M. Vagus nerve stimulation for the therapy of Dravet syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:1402989. DOI: 10.3389/fneur.2024.1402989.
11. Lampros M, Vlachos N, Zigouris A, Voulgaris S, Alexiou GA. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature. *Seizure*. 2021;91:40-8. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.05.017.
12. Zhang Q, Luo X, Wang XH, Li JY, Qiu H, Yang DD. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for epilepsy. *Seizure*. 2024;119:84-91. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.05.005.
13. Gil-López F, Boget T, Manzanares I, Donaire A, Conde-Blanco E, Baillés E, et al. External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: A randomized controlled trial. *Brain Stimulat*. 2020;13:1245-53. DOI: 10.1016/j.brs.2020.06.005.
14. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:899-908. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.

15. Salanova V, Sperling MR, Gross RE, Irwin CP, Vollhaber JA, Giftakis JE, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62:1306-17. DOI: 10.1111/epi.16895.
16. Yassin A, Al-Kraimeen L, Qarqash A, AbuShukair H, Ababneh O, Al-Aomar S, et al. Deep brain stimulation targets in drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis of effectiveness and predictors of response. *Seizure*. 2024;122:144-52. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.09.017.
17. Verly G, Oliveira L de B, Delfino T, Batista S, Lopes T, Carvalho V, et al. Assessing short-term and long-term security and efficacy of anterior nucleus of the thalamus deep brain stimulation for treating drug-resistant epilepsy: A systematic review and single-arm meta-analysis. *Epilepsia*. 2024;65:1531-47. DOI: 10.1111/epi.17955.
18. Peltola J, Colon AJ, Pimentel J, Coenen VA, Gil-Nagel A, Gonçalves Ferreira A, et al. Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Drug-Resistant Epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry. *Neurology*. 2023;100:e1852-65. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206887.
19. Sharma A, Parfyonov M, Tiefenbach J, Hogue O, Nero N, Jehi L, et al. Predictors of therapeutic response following thalamic neuromodulation for drug-resistant pediatric epilepsy: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Epilepsia*. 2024;65:542-55. DOI: 10.1111/epi.17883.
20. Nair DR, Laxer KD, Weber PB, Murro AM, Park YD, Barkley GL, et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology*. 2020;95:e1244-56. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010154.
21. Kusyk DM, Meinert J, Stabingas KC, Yin Y, Whiting AC. Systematic Review and Meta-Analysis of Responsive Neurostimulation in Epilepsy. *World Neurosurg*. 2022;167:e70-8. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.07.147.
22. Levy AS, Bystrom LL, Brown EC, Fajardo M, Wang S. Responsive neurostimulation for treatment of pediatric refractory epilepsy: A pooled analysis of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;234:108012. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.108012.
23. Walton D, Spencer DC, Nevitt SJ, Michael BD. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD011025. DOI: 10.1002/14651858.CD011025.pub3.
24. Gundogdu Celebi L, Sirin NG, Elmali AD, Baykan B, Oge AE, Bebek N. Continuous theta-burst stimulation in patients with drug-resistant epilepsy: A single-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2023;53:102896. DOI: 10.1016/j.neucli.2023.102896.
25. Wang YY, Ma L, Shi XJ, Liu Y, Wu DW, Hao JM, et al. Cerebellar transcranial magnetic stimulation to treat drug-resistant epilepsy: A randomized, controlled, crossover clinical trial. *Epilepsia*. 2025;66:240-52. DOI: 10.1111/epi.18168.
26. Rezakhani S, Amiri M, Weckhuysen S, Keliris GA. Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2022;136:219-27. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.130.
27. Marin-Castañeda LA, Gonzalez-Salido J, Martínez-Juárez IE, Palomera-Garfias N, Flores B, Muñoz-Guerrero D, et al. Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation in Treating Drug-Resistant Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2025;1-10. DOI: 10.1159/000543106.

28. Hawas Y, Abbas A, Alkhawaldeh IM, Zeid MA, Al Azzawi MAD, Alsalhi HK, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation (tDCS) in treatment of refractory epilepsy: an updated systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Neurol Sci* febrero de 2025;46:671-87. DOI: 10.1007/s10072-024-07866-1.
29. Ding XT, Hu MY, Wang C, Kang WY, Huang JZ, Wang RY, et al. The safety and effectiveness of tDCS for epileptic patients: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2025;103142. DOI: 10.1016/j.ctim.2025.103142.
30. Chen Y, Ou Z, Hao N, Zhang H, Zhang E, Zhou D, et al. Transcranial direct current stimulation in the management of epilepsy: a meta-analysis and systematic review. *Front Neurol*. 2024;15:1462364. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1462364>.







SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

34

Dieta cetogénica, indicaciones y contraindicaciones en epilepsia

AUTORAS:

- *Xiana Rodríguez Osorio*
- *Eduardo López Laso*

REVISORA:

- *Paula Martínez Agredano*

Pregunta 34.1.- ¿Qué es la dieta cetogénica y qué beneficios aporta?

La dieta cetogénica (DC) es una dieta especial con alto contenido en grasa, muy bajo en hidratos de carbono y moderado en proteínas que, simulando lo que ocurre en situación de ayuno, induce un estado metabólico llamado cetosis a partir del que el organismo, al no disponer de hidratos de carbono para obtener energía, comienza a descomponer las grasas en cuerpos cetónicos que se emplean como fuente de energía alternativa. La DC clásica se lleva empleando como tratamiento para la epilepsia de forma continuada desde 1921 [1]. Hoy en día constituye uno de los cuatro pilares del tratamiento anticrisis (con los medicamentos anticrisis o MACs, la cirugía de epilepsia y la neuromodulación) [2].

El mecanismo último por el que la dieta cetogénica ejerce su beneficio en la epilepsia no es del todo conocido, pero se presume multifactorial por acción de los cuerpos cetónicos (CC), como acetoacetato o betahidroxibutirato) generados en el hígado a partir de los ácidos grasos de cadenas larga y media [3]. Sin embargo, no hay una correlación directa entre la actividad anticrisis y los niveles plasmáticos de CC por lo que deben existir otros mecanismos implicados. La DC potencia la síntesis de GABA, inhibe la liberación de glutamato en algunos casos, facilita la neurotransmisión purinérgica (limitando la producción de adenosina) y actúa sobre los canales de potasio favoreciendo la hiperpolarización neuronal. También mejora la función mitocondrial y optimiza el ciclo de Krebs aumentando los niveles de ATP cerebral con efecto estabilizador del potencial de membrana al favorecer el funcionamiento de las ATPasas de Na⁺-K⁺, y tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Cabe recordar que durante la infancia temprana el GABA tiene un efecto excitatorio, pero la acción de los CC actúa como inhibidor de este efecto excitador del GABA en neuronas inmaduras [4].

Por tanto, un beneficio evidente de la DC es la reducción de crisis epilépticas, pero también se han observado efectos de neuroprotección y un posible efecto antiepileptogénico. El cerebro infantil ha mostrado una gran adaptación al empleo de CC como energía; con la maduración cerebral disminuye el número de transportadores de CC, pero el cerebro se expone a situaciones de estrés que favorecen el empleo de CC incrementando la concentración de estos transportadores, lo que explicaría su utilidad también en pacientes adultos [5].

Pregunta 34.2.- ¿Cuántos tipos de dieta cetogénica podemos emplear?

Tradicionalmente se han considerado 4 tipos de dieta cetogénica: la dieta cetogénica clásica, la dieta modificada de Atkins (MAD), la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT) y la dieta de bajo índice glucémico (LGIT). En la dieta cetogénica clásica se emplean típicamente triglicéridos de cadena larga y proporciona de 3 a 4 gramos de grasa por cada gramo de hidratos de carbono y proteínas (ratio 4:1). Debido a la dificultad para mantener la adherencia a la DC fueron emergiendo variantes que permiten una mayor proporción de proteínas e hidratos de carbono con eficacias similares entre sí y con la DC (Tabla 34.1) [6-8].

Tabla 34.1: Tipos de dieta cetogénica y composición*.

	% calorías proveniente de		
	Grasas	Glúcidos	Proteínas
DC CLÁSICA (4:1)	90	4	6
DC MODIFICADA DE ATKINS (MAD) (1:1)	65	5	30
DC DE TG DE CADENA MEDIA (MCT) (2:1)	70 (50+20)	20	10
DC DE BAJO ÍNDICE GLUCÉMICO (LGIT) (2:3)	60	10	30
DC MODIFICADA (3:1 a 1:1)	70-87	3-15	10-15

*Tabla modificada de charlifoundation.org/diet-plans/

La dieta de triglicéridos de cadena media (MCT), al ser estos más cetogénicos por caloría, permite una mayor proporción de proteínas y carbohidratos (2:1). La MAD presenta un ratio 1:1 entre la grasa y la suma de hidratos de carbono y proteínas. El límite de carbohidratos es de 20 g/día. No requiere pesados minuciosos ni restricciones calóricas, proteicas o líquidas y es una buena opción para pacientes que no toleran alternativas más restrictivas. La LGIT no limita calorías, proteínas o líquidos, pero sí los hidratos de carbono permitiendo solo aquellos que tengan un índice glucémico de menos de 50 y a dosis de 40-60 g/día.

La alternativa más reciente es la DC modificada (MKD), que emplea las reglas generales de la MAD, pero pesando sus componentes para calcular la prescripción dietética [2]. No requiere ayuno previo de forma similar a la MAD y la LGIT. No hay estudios con este tipo de dieta.

En niños, siguiendo las recomendaciones y controles establecidos, es un tratamiento eficaz y seguro, sin embargo los estudios disponibles son habitualmente estudios de cohortes [7, 9]. En adultos también cada vez hay más evidencia para su empleo en epilepsia [10]. La potencial pérdida de peso en pacientes obesos con epilepsia podría tener interés en este grupo de pacientes adultos.

El tipo de dieta debería seleccionarse de forma individualizada y, por lo general, las dietas menos restrictivas y con mejor palatabilidad suelen ser especialmente adecuadas para adolescentes y adultos. En niños la DC clásica parece ser más eficaz y la LGIT asociar menos efectos adversos. Una preocupación para el empleo de estas dietas en población adulta es el potencial riesgo cardiovascular debido al importante aporte de grasas [11]. En niños menores de 2 años de edad se obtuvieron mejores resultados en el control de crisis en pacientes tratados con dieta cetogénica clásica frente a la dieta modificada de Atkins (evidencia clase III) [12].

Evidencia	Nivel
Dietas de mejor palatabilidad que la DC clásica (como la MAD) podrían tener un efecto similar, pero con menos efectos adversos	IV

Pregunta 34.3.- ¿Cuáles son las principales indicaciones de la dieta cetogénica?

La DC puede tratar de manera efectiva la epilepsia farmacorresistente (EFR) a cualquier edad, aunque su principal empleo ha sido tradicionalmente en pacientes pediátricos. Inicialmente se evitó en niños menores a dos años de edad por considerarse un periodo crítico para el desarrollo, la dificultad para alcanzar el estado de cetosis y por el alto riesgo percibido de insuficiencias alimentarias, pero varios estudios han determinado su seguridad en este grupo de edad. Los adolescentes y adultos también pueden beneficiarse de estas dietas, sobre todo la MAD, MKD y la LGIT. Además, la respuesta a la dieta se da en todos los tipos de crisis.

Existen unas situaciones clínicas en las que la respuesta ha sido especialmente beneficiosa, alcanzando hasta un 70% de efectividad (siendo el 50% de reducción de crisis el % empleado para considerarla efectiva). Estas indicaciones se recogen en la Tabla 34.2 [13].

Tabla 34.2: Síndromes epilépticos y condiciones que mejoran especialmente con DC (> 70%).

Síndrome de Angelman
Enfermedades del complejo mitocondrial 1
Síndrome de Dravet
Síndrome de Doose (epilepsia con crisis mioclónico-atónicas)
FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndromes)
Síndrome de déficit de transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1)
Síndrome de espasmos epilépticos infantiles (antiguo síndrome de West)
Síndrome de Ohtahara
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD)
Estado epiléptico superrefractario

Entre ellas figura el síndrome de Angelman, en el que se contempla el empleo tanto de DC clásica como LGIT. La DC clásica estaría especialmente recomendada para personas portadoras de sondas de gastrostomía y la LGIT para el resto; si la eficacia no fuera óptima se podría cambiar de LGIT a DC clásica. Otras patologías con resultado efectivo son las enfermedades por defecto de la cadena respiratoria mitocondrial, el síndrome de Dravet, la epilepsia con crisis mioclónico-atónicas, el síndrome de espasmos epilépticos infantiles o la encefalopatía epiléptica y del neurodesarrollo infantil precoz [2]. La respuesta es especialmente buena en lactantes y niños alimentados mediante fórmula (especialmente si son portadores de sondas de gastrostomías), y parece que los beneficios van más allá del correcto seguimiento del tratamiento, influyendo una mejor palatabilidad o el cálculo fácil de los componentes, con un resultado coste efectivo [14].

La DC constituye el tratamiento de elección en el déficit del transportador tipo 1 de glucosa (GLUT1). En esta entidad por propia definición hay un transporte reducido de glucosa a través de la barrera

hematoencefálica, y el poder obtener energía alternativa de las grasas permite un desarrollo cerebral adecuado, por lo que su tratamiento debe instaurarse precozmente y mantenerse el máximo posible. Se recomienda el empleo de DC clásica en lactantes y niños y MAD en niños, adolescentes y adultos [15]. Algo similar ocurre en el déficit de piruvato deshidrogenasa, en el que no se puede metabolizar el piruvato a acetil-CoA, resultando en una producción deficiente de energía, y las DC pueden proporcionar una fuente alternativa de energía mediante cuerpos cetónicos para el cerebro en desarrollo.

Cada vez su empleo es mayor en situaciones de estado epiléptico refractario y superrefractario [16-17], particularmente en el NORSE (New Onset Refractory Status Epilepticus); sin embargo, puede requerir un mayor tiempo de empleo hasta obtener respuesta, especialmente en el NORSE criptogénico [18]. La respuesta en población adulta preliminarmente parece mayor que en niños [18].

En el complejo esclerosis tuberosa la respuesta a 3 meses del inicio de la dieta es alta (> 80% de pacientes respondedores) y también se han descrito mejorías cualitativas en las capacidades cognitivas de estos pacientes [19]. Hay otras patologías en las que la DC ha mostrado un beneficio moderado: el síndrome de Lennox-Gastaut, la enfermedad de Lafora, el síndrome de Rett, el síndrome de Landau-Kleffner o la panencefalitis esclerosante subaguda [13]. Pequeñas series de casos o casos clínicos muestran posible beneficio en pacientes con deficiencia de la adenilsuccinato liasa, encefalopatía por deficiencia de CDKL5, epilepsia de ausencias infantiles, malformaciones corticales, epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias, encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño (POCS) o epilepsia mioclónica juvenil [13].

Existen estudios de pequeño tamaño que describen un beneficio de la DC en EFR por lesiones focales [20], como el hamartoma hipotalámico o malformaciones del desarrollo cortical, especialmente polimicrogiria uni o bilateral, displasias corticales focales no candidatas a cirugía resectiva y esquisencefalia. Cuando la cirugía es una opción, debería plantearse como posibilidad terapéutica de forma prioritaria a la DC, aunque esta podría servir como tratamiento puente hasta el momento de la intervención. También podría ser útil en la epilepsia de etiología hipóxico-isquémica [21].

Evidencias	Nivel
La DC podría ser efectiva en niños con epilepsia farmacorresistente. En pacientes con epilepsia farmacorresistente pendientes de cirugía o sin opciones para un tratamiento quirúrgico de su epilepsia con intención curativa, la DC supone una opción válida	III
La DC constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes adolescentes/adultos con EFR que toleren su empleo	IV

Pregunta 34.4. - ¿ Cuáles son las contraindicaciones de la dieta cetogénica?

Las principales contraindicaciones de la dieta cetogénica son las enfermedades metabólicas hereditarias de los lípidos ya que en estos pacientes la dieta puede precipitar una crisis metabólica grave. Si hay una sospecha clínica de los trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos y/o de su transporte deberían descartarse estos trastornos, y conviene asimismo considerarlos en el diagnóstico diferencial ante situaciones clínicas de epilepsia de origen desconocido [13]. Un error congénito del metabolismo en algún punto de estas vías puede producir, en situaciones de ayuno o de alimentación con dieta cetogénica, una crisis catabólica de efectos devastadores que lleve al coma e incluso al fallecimiento del paciente puesto que durante el tratamiento con DC se produce la sustitución de los hidratos de carbono por los lípidos como principal fuente de energía. Un ejemplo de este tipo de enfermedades metabólicas hereditarias es la deficiencia de piruvato carboxilasa (Tabla 34.3).

Tabla 34.3. Contraindicaciones al tratamiento con dieta cetogénica. Adaptado de [Kossoff Epilepsia Open 2018].

ABSOLUTAS
Deficiencia de carnitina primaria
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I o II
Deficiencia de carnitina translocasa
Defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos
Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media
Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena corta
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media
Deficiencia de piruvato carboxilasa
Porfiria
RELATIVAS
Imposibilidad de mantener un estado nutricional adecuado
Epilepsia refractaria susceptible de cirugía con intención curativa tras completar la evaluación prequirúrgica
Inadecuado cumplimiento del tratamiento por parte de los cuidadores
Uso simultáneo de tratamiento con propofol (riesgo de síndrome de infusión de propofol)

El anestésico propofol afecta la función mitocondrial por un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. En pacientes con enfermedades mitocondriales hay un incremento del riesgo del síndrome de infusión de propofol cuando están recibiendo tratamiento con dieta cetogénica, lo que potencialmente puede tener un desenlace fatal provocando una acidosis grave con fallo multiorgánico.

Pregunta 34.5. - ¿Cómo se implementa la dieta cetogénica?

Antes de comenzar con la dieta cetogénica se recomienda una visita clínica (Tabla 34.5) en la que se evalúen posibles contraindicaciones a la dieta cetogénica (Tabla 34.4), y comorbilidades que puedan complicar su implementación (urolitiasis, hipercolesterolemia, estado nutricional subóptimo, reflujo gastroesofágico). Se deben revisar las medicaciones del paciente como fuente potencial de hidratos de carbono. Se recomienda cambiar de fármacos en suspensión oral a comprimidos o cápsulas porque en las suspensiones puede haber pequeñas cantidades de glúcidos que interfieran con la cetosis. Se debe informar del papel esencial de los cuidadores en la implementación de la dieta, de la importancia de evitar los carbohidratos, del tiempo que puede ser necesario para preparar comidas distintas a las del resto de la familia, tener en cuenta sus preferencias culturales, y proporcionarles información por escrito y acceso a recursos apropiados de internet para su empoderamiento. También deben abordarse de forma realista las expectativas de la familia por adelantado, tanto en lo que respecta a las crisis, como en posibles reducciones de medicamentos anti-crisis epilépticas y aspectos cognitivos. Debe discutirse la duración mínima del tratamiento para evaluar su eficacia, al menos 3 meses es lo recomendado [13].

Se recomienda una analítica de laboratorio de cribado previa al inicio de la dieta cetogénica (Tabla 34.4). En caso de antecedente familiar de urolitiasis se recomienda solicitar una ecografía abdominal.

Tabla 34.4. Recomendaciones para la evaluación previa al inicio de la dieta cetogénica. Adaptado de [Kossoff Epilepsia Open 2018].

Evaluación psicosocial del paciente y sus cuidadores
Información al paciente y a la familia, programa educativo para el manejo de la dieta cetogénica
Evaluación de comorbilidades (disfagia, urolitiasis, hipercolesterolemia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, miocardiopatía, acidosis metabólica)
Fármacos anti-crisis epilépticas (considerar cambio de suspensión oral a comprimidos o cápsulas)
Evaluación nutricional
Peso, talla, índice de masa corporal, perímetro craneal en lactantes
Historia alimentaria: alergias, intolerancias, aversiones
Cálculo de calorías, líquidos, ratio cetogénico
Cálculo de suplementos nutricionales de vitaminas y minerales
Decisión acerca de qué tipo de dieta cetogénica iniciar (clásica, modificada de Atkins, bajo índice glucémico, TCM)
Evaluaciones de laboratorio
Hemograma y bioquímica general incluyendo bicarbonato sérico, transaminasas, proteínas totales, albúmina, urea, creatinina, iones, calcio, magnesio, vitamina D, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, análisis de orina
Considerar niveles de fármacos anti-crisis epilépticas, ecografía abdominal (si historia familiar de urolitiasis), ecocardiograma (especialmente si historia de cardiopatía), aminoácidos en suero, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en suero (si diagnóstico de la causa de la epilepsia no aclarado)

Tabla 34.5. Recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con dieta.

Comunicación fluida con nutricionista y neurólogo
Medición de cetonas varias veces/semana
Controles clínicos presenciales al mes, 3 meses, 6, 9 y 12 meses, y posteriormente cada 6 meses
Hacer coincidir con controles analíticos: hemograma, análisis de orina, calcio y creatinina en orina, bioquímica general, pH y bicarbonato, perfil lipídico, nivel de carnitina sérica total y libre, y vitamina D
Considerar niveles de MACs
A los 3-6 meses valorar la conveniencia de continuar o no con la dieta cetogénica
A los 2 años de tratamiento se recomienda un control de densidad mineral ósea

La dieta cetogénica clásica (con triglicéridos de cadena larga) y la dieta con TCM habitualmente se comienzan en el hospital para una mejor observación del paciente y poder administrar tratamiento más precozmente ante complicaciones. Este periodo de hospitalización también se utiliza para educar a los cuidadores en los cálculos necesarios, así como en la monitorización y cuidados. En la dieta clásica los alimentos se introducen gradualmente en unos días tras un periodo de ayuno de 24-48h en que el paciente recibe solamente líquidos sin calorías. Sin embargo, la necesidad de un periodo de ayuno previo se considera actualmente opcional y se desaconseja en menores de 2 años de edad [13]. El ayuno conduce a un comienzo de cetosis más rápido (en cuestión de días) que puede ser preferible en determinadas situaciones. Un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia del inicio gradual frente a inicio tras un periodo de ayuno no mostró diferencias en las cetonas séricas tras 1 semana, y los resultados en el control de crisis epilépticas fueron equivalentes a los 3 meses [22]. En este estudio, los pacientes que no fueron sometidos al ayuno mostraron menor tasa de complicaciones tempranas como pérdida de peso, hipoglucemia y acidosis. La dieta modificada de Atkins y la dieta de bajo índice glucémico tradicionalmente se han iniciado sin ayuno previo y en régimen ambulatorio. Estas últimas dietas son recomendadas para adolescentes y adultos [13]. Algunos centros actualmente optan por un inicio de la dieta cetogénica sin ingreso del paciente, independientemente del tipo de dieta empleada, aunque el Grupo de Estudio Internacional de la Dieta Cetogénica recomendó que en los niños en que se vaya a comenzar la dieta cetogénica clásica sin ingreso sería necesario que estuvieran próximos a un centro donde pudieran manejar las complicaciones, que los terapeutas puedan proporcionar educación a la familia en régimen ambulatorio y que se haga una evaluación metabólica previa de los pacientes [13].

La dieta cetogénica es muy pobre en frutas, vegetales y fuentes de calcio, así como en vitaminas del grupo B y vitamina D, por ello se recomienda la administración de un multivitamínico (libre de carbohidratos) a los pacientes desde el comienzo de la dieta para el aporte de calcio y vitamina D a las dosis diarias recomendadas, salvo que se utilice una fórmula comercial con las dosis adecuadas de estas vitaminas y minerales. Con respecto a los citratos, actualmente no hay consenso en su empleo, aunque hay evidencia clase III de que previenen litiasis renales, reduciéndolas de un 6.7% a un 0.9% cuando se utilizaron empíricamente en un estudio [23].

Con respecto al mantenimiento de la dieta cetogénica, los pacientes o sus cuidadores se comunicarán con el nutricionista y se ajustarán los requerimientos calóricos según necesidades. Deben medirse las cetonas varias veces por semana, bien por tiras de orina para detección de acetoacetato o controles de beta-hidroxibutirato séricos, siendo estos últimos más precisos y recomendados para su uso en lactantes [24]. Se recomienda que se establezcan contactos con el equipo médico en caso de incremento de las crisis epilépticas, síntomas de urolitiasis, pérdida de peso u otras complicaciones. Habitualmente se hacen controles clínicos presenciales al mes, 3 meses, 6, 9 y 12 meses, con controles analíticos (Tabla 34.5). La visita debe incluir una valoración del estado nutricional, de las crisis epilépticas, de posibles efectos adversos y de la conveniencia o no de continuar con la dieta. Puede plantearse una reducción de los fármacos anti-crisis epilépticas según la evolución. Para los fármacos anti-crisis epilépticas que se desean mantener en principio no es necesario el ajuste de dosis [13]. Tras el primer año las visitas presenciales pueden ser espaciadas a cada 6 meses y los controles analíticos a cada 6 a 12 meses.

La cetosis nutricional puede ajustarse (incrementarse) mediante modificaciones de la dieta para intentar mejorar el control de las crisis, a través de un aumento de la ratio o incorporando el aporte de MCT en la dieta cetogénica clásica. También puede considerarse una reducción de la cetosis cuando esta es muy intensa y provoca somnolencia, disminuyendo el contenido de grasa de la dieta [13].

Evidencia	Nivel
Los pacientes en los que se aplica la DC sin ayuno previo mostraron menor tasa de complicaciones tempranas como pérdida de peso, hipoglucemia y acidosis	III

Pregunta 34.6. - ¿Qué efectos adversos puede tener la dieta cetogénica?

Hay multitud de trabajos de investigación que analizan los efectos adversos de la dieta cetogénica, especialmente en la población pediátrica. Los efectos adversos se pueden dividir en efectos a corto plazo, efectos a largo plazo y alteraciones de laboratorio (Tabla 34.6).

En el periodo inmediato al comienzo de la dieta cetogénica los efectos adversos más frecuentes (hasta en el 50% de los pacientes) son estreñimiento, dolor abdominal y vómitos debido a su contenido bajo en fibra y alto en grasas. La literatura sugiere que esto es autolimitado, pero puede precisar manejo específico [25]. Si el dolor abdominal reaparece en la fase subaguda o tardía del tratamiento con dieta cetogénica deben considerarse otras etiologías como urolitiasis (mayor riesgo los pacientes tratados con topiramato o zonisamida y pacientes con hipercalcemia) o pancreatitis (más frecuente en pacientes en tratamiento con valproato o con hipertrigliceridemia). Efectos adversos comunes precoces y transitorios que pueden minimizarse si se evita que el paciente ayune inicialmente son: hipoglucemia, acidosis metabólica, deshidratación y somnolencia. Otra alteración de laboratorio común es la hiperlipidemia, especialmente en los primeros 6-12 meses de tratamiento, posteriormente hay una tendencia a su normalización, y actualmente se desconocen los resultados vasculares a largo plazo [13], si bien se evidenció un incremento de la rigidez arterial en un estudio de casos y controles de niños y adultos jóvenes, en correlación con los niveles de colesterol y triglicéridos [11].

Tabla 34.6. Efectos secundarios descritos de la DC.

Efectos adversos	Precoz/tardío	Incidencia
Gastrointestinales (estreñimiento, náuseas/vómitos, dolor abdominal, anorexia, diarrea)	Precoces y tardíos	Común
Deshidratación	Precoz	Común
Hipoglucemia	Precoz y tardío	Común
Acidosis metabólica	Precoz	Común
Somnolencia	Precoz	Común
Miocardopatía	Precoz y tardía	Raro
Hepatitis	Precoz	Raro
Pancreatitis	Precoz y tardío	Raro
Alteraciones bioquímicas (hipoproteinemia, hipomagnesemia, hiponatremia)	Precoces	Común
Disminución del crecimiento y de la ganancia ponderal en niños	Tardíos	Frecuentes
Dislipemia	Precoz y tardío	Común
Urolitiasis	Tardío	Común
Disminución densidad ósea y fracturas	Tardío	Común
Equimosis	Tardío	Común
Fallecimiento	Tardío	Raro
Alteraciones bioquímicas (deficiencia de selenio, de magnesio, de carnitina, cambios en niveles de vit A y E, hiperuricemia)	Tardío	Común
Insuficiencia hepática	Tardío	Raro
Aumento de infecciones	Precoz y tardío	Común
Litiasis biliar	Tardío	Raro
Neumonía lipoidea	Precoz y tardía	Raro

El tratamiento con dieta cetogénica se asocia a una disminución de los índices de crecimiento, tanto en lo que respecta al peso como a la talla de los pacientes pediátricos, sin haberse encontrado diferencias entre la dieta clásica y la MCT [26]. Un estudio observacional con 119 pacientes para evaluar el crecimiento en pacientes tratados con dieta cetogénica clásica demostró una restricción del crecimiento lineal en el grupo de edad de 0 a 3 años que se correlacionó con una reducción de la ingesta energética [27]. Se ha descrito osteopenia en una pequeña proporción de pacientes, especialmente si hay otros factores de riesgo (estado nutricional subóptimo, movilidad limitada). También se ha descrito miocardopatía y disfunción hepática, aunque el riesgo de estos efectos adversos graves es bajo.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en India con 158 pacientes de 1 a 15 años de edad, aleatorizados a recibir dieta cetogénica clásica (n = 52), dieta modificada de Atkins (n = 52) o dieta de bajo índice glucémico (n = 54), los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes asignados a dieta de bajo índice glucémico (56% en los dos primeros grupos frente a 33% en este último) [28]. En un metaanálisis que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados (907 pacientes) que compararon las diferentes dietas (cetogénica, modificada de Atkins y bajo índice glucémico) entre ellas o frente a cuidados habituales en epilepsia refractaria al tratamiento, la discontinuación debida a efectos adversos relacionados con el tratamiento fue superior en dieta cetogénica (OR, 8.6 [95% CI, 1.8-40.6]) y modificada de Atkins (OR, 6.5 [95% CI, 1.4-31.2]) comparada a los cuidados habituales [29]. No es preciso interrumpir la dieta cetogénica por la mayoría de los efectos adversos [13].

Evidencia	Nivel
La mayoría de los efectos adversos de la DC son leves, no afectan la tolerabilidad global y raramente precisan interrumpir este tratamiento	III

Pregunta 34.7. - ¿Cuánto tiempo se recomienda mantener el tratamiento con dieta cetogénica y cómo se discontinúa este tratamiento?

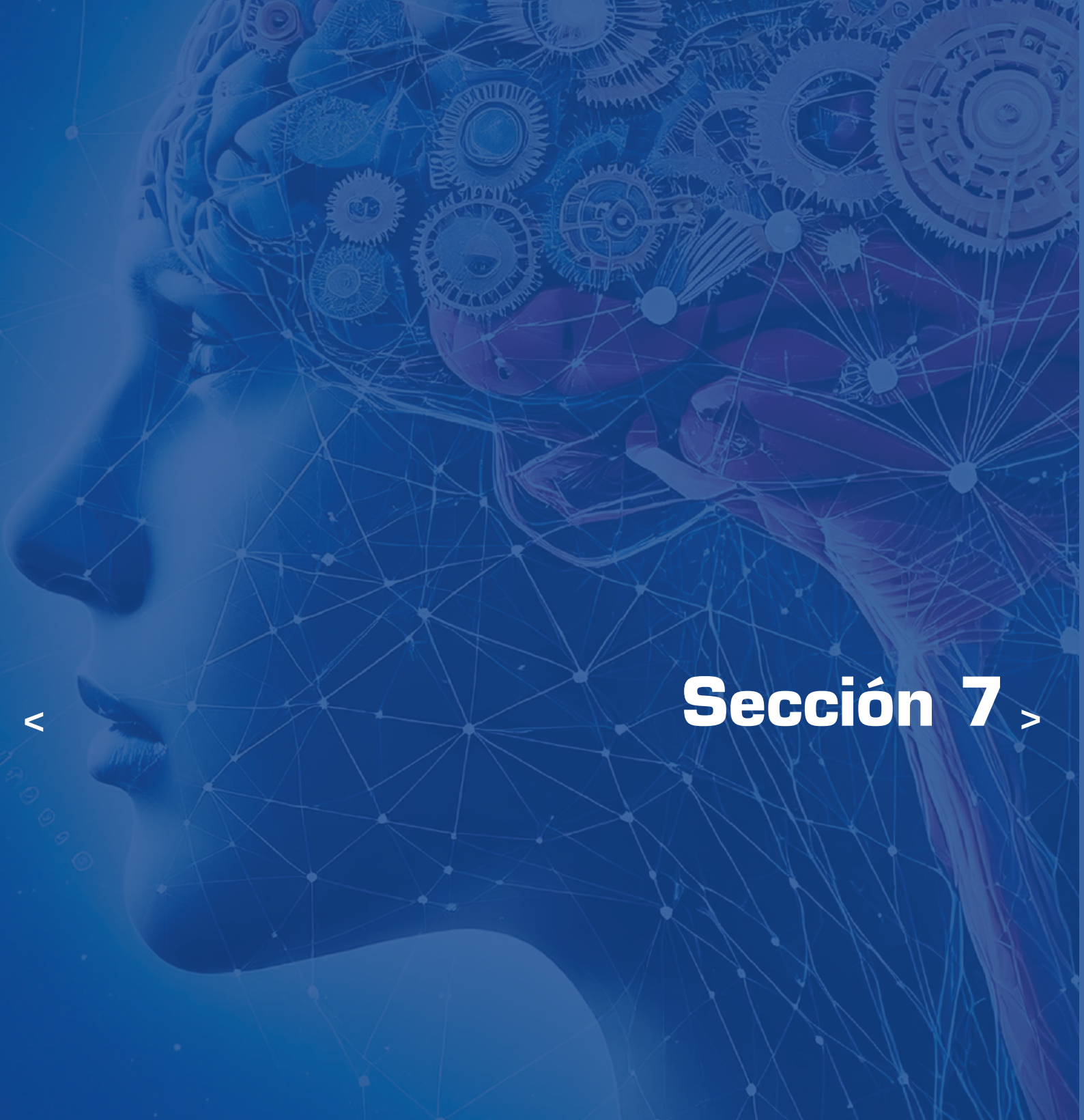
Habitualmente la dieta se mantiene al menos 3 meses para evaluar su efectividad, tal como recomienda el consenso internacional del Grupo de Estudio Internacional de la Dieta Cetogénica [13]. En la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria se produce una reducción de crisis epilépticas con su uso y por ello la dieta se mantiene 2 años, momento en el que se considera su discontinuación. En algunos casos se puede producir un incremento en el número de crisis epilépticas, situación en la que debería considerarse su interrupción inmediata. En general, como en otros tratamientos para la epilepsia, deben valorarse beneficios y efectos adversos, y en función de ello decidir. No hay una duración máxima para la dieta. En aquellos pacientes con un control de las crisis casi completo (>90% de reducción de crisis) y escasos efectos adversos, la dieta cetogénica puede mantenerse durante varios años más. Previamente a su discontinuación se ha propuesto considerar la realización de un EEG en pacientes libres de crisis. En algunas situaciones puede ser apropiado un curso más corto de tratamiento con dieta cetogénica, como ante espasmos epilépticos infantiles refractarios, donde se considera que un curso de 6 meses podría ser equivalente a la duración habitual de 2 años [30]. Una duración similar se ha planteado en indicaciones de status epilepticus super-refractario, NORSE y FIRES [31]. En aquellos casos en que la dieta cetogénica no se ha mostrado efectiva su discontinuación puede hacerse en cuestión de días. Frente a ello, en aquellos pacientes en que la dieta demostró efectividad la retirada de la cetosis debería ser cautelosa y se ha propuesto reducir la ratio a un ritmo de descenso de 1:1 cada 1-4 semanas [32]. Si las crisis empeoran se puede volver a la ratio efectiva aunque los resultados fueron similares (90% mejoraron) con ajustes de los MAC [32].

Recomendaciones	Grado
La DC es una alternativa eficaz para el tratamiento de niños con epilepsia farmacorresistente	C
La DC es una alternativa útil en el tratamiento de EFR en adolescentes y adultos con fallo previo de otras alternativas y que presenten una adecuada tolerancia	R-SAdE
La DC se considera de elección en pacientes con déficit del transportador de glucosa GLUT-1 y en el déficit de piruvato deshidrogenasa	R-SAdE
La DC clásica es la alternativa más eficaz pero dietas de mejor palatabilidad (MAD, LGID) pueden conseguir una mayor adherencia y asociarse a menor frecuencia de efectos adversos	R-SAdE
Antes de iniciar una DC deben excluirse siempre las posibles contraindicaciones, y una vez iniciada esta se debe realizar un seguimiento estrecho del paciente, vigilando el estado nutricional y los posibles efectos adversos	R-SAdE
La necesidad de un periodo de ayuno previo a la alimentación con DC se considera actualmente opcional y es desaconsejado en menores de 2 años de edad	R-SAdE
Se recomienda la administración de un multivitamínico (libre de carbohidratos) a los pacientes desde el comienzo de la DC	R-SAdE
El tratamiento con DC debe mantenerse tres meses para comprobar la respuesta y cuando esta es efectiva se mantiene al menos dos años, con posterior retirada gradual de este tratamiento	R-SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin*. 1921; 2: 307-308.
2. Haridas B, Testino A, Kossoff EH. Ketogenic diet therapy for the treatment of pediatric epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2024; 00: 1-12. doi: 10.1002/epd2.20320.
3. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25: 173-178. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.
4. Holmgren CD, Mukhtarov M, Malkov AE, Popova IY, Bregestovski P, Zilberter Y. Energy substrate availability as a determinant of neuronal resting potential, GABA signaling and spontaneous network activity in the neonatal cortex in vitro. *J Neurochem*. 2010; 112(4): 900-912. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06506.x.
5. Prins ML. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008; 28: 1-16. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600543.
6. Anand V, Gulati S, Agarwala A, Kamila G, Mahesan A, Sondhy V, et al. Comparison of efficacy of low glycemic index treatment and modified Atkins diet among children with drug-resistant epilepsy: a randomized non-inferiority trial. *Epilepsia*. 2025; online ahead of print. doi: 10.1111/epi.18292.
7. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy (Review); *Cochrane review*. 2020; 6 (6): CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub5.
8. Abbasi MM, Safari A, Mohtadi M, Shahabi M, Bakhshimoghaddam F, Abbasi H, et al. Illuminating the safety, tolerability, and efficacy of different ketogenic diets for individuals with epilepsy: a scoping meta-review. *Seizure*. 2025; 125: 140-151. doi: 10.1016/j.seizure.2025.01.018.
9. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020; 61 (6): 1261-1281. doi: 10.1111/epi.16543.
10. Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*. 2018; 59(8): 1567-1576. doi: 10.1111/epi.14457.
11. Coppola G, Natale F, Torino A, et al. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. *Seizure*. 2014; 23: 260-265. doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.002.
12. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57: 51-58. doi: 10.1111/epi.13256.
13. Kossoff EH, Zupez-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blacford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*. 2018; 3 (2): 175-192. doi: 10.1002/epi4.12225.
14. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia*. 2004; 14: 1134827. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.18504.x.
15. Keppler J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 deficiency syndrome (Glut1DS): state of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020; 5 (3): 354-365. doi: 10.1002/epi4.12414.
16. Schoeler NE. The role of ketogenic diets in the treatment of status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2024; 160: 110068. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110068.
17. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diet therapies for seizures and status epilepticus. *Semin Neurol*. 2020; 40 (6): 719-729. doi: 10.1055/s-0040-1719077.
18. Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, Dulac O, Oualha M. Ketogenic diet for super refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: single tertiary center experience and literature data. *Front Neurol*. 2023; 14: 1134827. doi: 10.3389/fneur.2023.1134827. eCollection 2023.

19. Park S, Lee EJ, Eom S, Kang H-C, Lee JS, Kim HD. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res* 2017; 7 (1): 45-49. doi: 10.14581/jer.17008.
20. Armeno M, Caraballo R. The evolving indications of KD therapy. *Epilepsy Research*. 2020; 163: 106340. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106340.
21. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Drain K, Stewart KG, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia* 2012; 53 (3): e55-e59. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03394x.
22. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005; 46(11): 1810-1819. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x.
23. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2009; 124(2): e300-304. doi: 10.1542/peds.2009-0217.
24. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6): 798-809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.
25. Lin A, Turner Z, Doerr SC, Stanfield A, Kossoff EH. Corrigendum to "Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment and Influence on Seizure Outcomes [*Pediatr Neurol*. 68 (2017) 35-39]". *Pediatr Neurol*. 2018; 84:57. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.010.
26. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 500-506. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
27. Thompson L, Sullivan DK, Varghese K, Abdelmoity A, Malik M, Abdelmoity A, et al. Factors Associated With Growth in Patients Treated With the Classic Ketogenic Diet for Drug-Resistant Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2023; 146: 110-115. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.007.
28. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(10): 944-951. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2282.
29. Devi N, Madaan P, Kandoth N, Bansal D, Sahu JK. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023 1; 177(3): 258-266. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5648.
30. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40(2): 63-84. doi: 10.1097/WNF.0000000000000200.
31. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014; 82(8): 665-670. doi: 10.1212/WNL.0000000000000151.
32. Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res*. 2011; 95(3): 232-236. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.003.

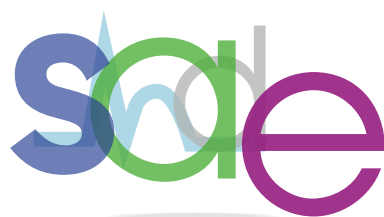


Sección 7 >

OTROS ASPECTOS DE LA EPILEPSIA, **INNOVACIONES Y FUTURO DE LA EPILEPSIA**

ÍNDICE

PREGUNTAS



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

35

Pronóstico de la epilepsia

Seguimiento a largo plazo.

Mortalidad.

SUDEP.

AUTORAS:

- María Isabel Chamorro Muñoz
- Guillermina García Martín

REVISOR:

- Pablo Quiroga Subirana

Pregunta 35.1.- ¿Qué probabilidad hay de que haya recurrencia de crisis tras una primera crisis no provocada con y sin tratamiento?

Tras una primera crisis epiléptica existe una probabilidad de recurrencia de crisis del 36 % al año, según una revisión de la Cochrane [1], que incluye estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, los escasos estudios caso-control que existen y los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de tratamiento temprano o diferido, tanto para pacientes adultos como niños. Se trata de una evidencia II, dada la heterogeneidad de los estudios incluidos, al no distinguir entre etiologías, tipo de crisis ni factores demográficos.

Según el metaanálisis (MA) de la Cochrane, la probabilidad de recurrencia a los dos años es del 45% para niños y del 41% para adultos. No es posible dar estimaciones de probabilidad a largo plazo, por el corto tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios.

Existe una tendencia a menor recurrencia de crisis en los pacientes que reciben medicamentos anticrisis (MAC) de manera temprana, según se extrae de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con nivel de evidencia I. Con el seguimiento a largo plazo, esta diferencia se va reduciendo, siendo casi inexistente a los 5 años de seguimiento.

Diferentes MA anteriores a la revisión de la Cochrane ya apuntaban resultados similares (reducción de crisis del 34%-46%) [2-4].

Evidencia	Nivel
El riesgo de recurrencia de crisis en el primer año tras una primera crisis no provocada es más alto si no se trata con MAC que si se trata con ellos	I

Pregunta 35.2.- ¿Qué factores influyen en la recurrencia de crisis tras una primera crisis no provocada?

Existen diferentes factores que aparecen asociados de manera significativa en los estudios publicados: observacionales prospectivos y retrospectivos, y aleatorizados. No todas las revisiones ni metaanálisis encuentran asociación con todos ellos. Se incluyen en la tabla 35.1 aquellos que de forma más consistente aparecen en la mayoría.

Tabla 35.1.- Factores que predisponen a repetición de una primera crisis epiléptica.

Crisis sintomáticas tardías
Inicio focal
Parálisis de Todd
Debut en forma de status epiléptico
Alteraciones electroencefalográficas
Alteración en neuroimagen
Crisis febriles
Crisis durante el sueño
Edad al momento de la primera crisis (extremos de la vida)

Destacan, por su calidad, una revisión narrativa [5], dos revisiones sistemáticas (RS) [6,7], y un MA en población pediátrica [3], con niveles de evidencia I y II. En uno de ellos [6], en el MA encuentran además asociación con la edad (pacientes seniles y niños menores de 12 años) y alteraciones electroencefalográficas (AEEG) o en neuroimagen, reflejado también en otro MA con nivel de evidencia I [8].

Tiene también un nivel de evidencia I un largo estudio observacional longitudinal prospectivo llevado a cabo en Glasgow, Escocia, entre 1982 y 2016 [9]. Valora factores epidemiológicos que no recogen otros estudios, por lo que no se incluyen en la tabla: número de crisis antes del tratamiento, uso de drogas recreativas, tabaquismo, historia familiar de epilepsia en familiares de primer grado, antecedente de daño cerebral y comorbilidad psiquiátrica.

Sin embargo, tener antecedentes familiares de epilepsia es controvertido, pues aparece como relevante [3,9] o no relacionado [6], dependiendo del MA.

La Academia Americana de Neurología determina como factores más destacados: AEEG, daño cerebral previo, alteración de novo en neuroimagen o crisis nocturna [10].

Según el MA en población pediátrica [3], ninguna de las variables encontradas supondría un riesgo de repetición de crisis mayor al 60%, de manera individual, como para justificar por sí misma la prescripción de MAC al paciente, atendiendo a la última definición de la ILAE para epilepsia a partir de una única crisis epiléptica [11].

Por tanto, la decisión de tratar o no a un paciente tras una primera crisis dependerá de la suma de varios factores que determinen un riesgo mayor al 60% de repetición de crisis. Es por esto que se están desarrollando modelos predictivos que engloban a los diferentes factores, aún en fase muy preliminar.

Evidencia	Nivel
Factores predisponentes para una segunda crisis son: las crisis sintomáticas, el inicio focal, las AEEG, alteración en neuroimagen, la parálisis de Todd, debut en forma de status epiléptico y las crisis febriles	II

Pregunta 35.3.- ¿Qué probabilidad hay de alcanzar remisión temprana y remisión a largo plazo tras iniciar el tratamiento y sin él?

Según una revisión de la Cochrane [12] con nivel de evidencia I, que incluye 6 ECA, los pacientes tratados con MAC de manera temprana (MT) frente a aquellos que los reciben de forma diferida (MD) o que no reciben, tienen menor probabilidad de recaída temprana en el primer año (RR 0,49, 95% IC 0,42-0,58), menor recurrencia de crisis a medio plazo-5 años (RR 0,78; 95% IC 0,68-0,89); y mayor probabilidad de remisión inmediata a los 5 años (RR 1,25; 95% IC 1,02-0,54).

La probabilidad de alcanzar una remisión completa temprana es mayor para los pacientes que reciben MT que para los que reciben MD, siendo en los dos primeros años HR 1,29; 95% IC 1,10-1,52; $p=0,002$, y a los 5 años HR 1,39; 95% IC 1,09-1,76; $p=0,007$.

Sin embargo, no existe una relación entre inicio temprano o tardío del tratamiento y conseguir remisión a los 5 años en cualquier momento de la evolución, ni en probabilidad (RR 1,02; 95% IC 0,87-1,21; $p=0,78$), ni en tiempo (HR 1,14; 95% IC 0,93-1,9; $p=0,20$).

La probabilidad acumulada de conseguir la remisión de crisis a los dos años es del 70,1% en el grupo de MT, frente a 59,1% en el grupo control; mientras que a los 5 años es del 92,2% frente al 91,5%. Sin embargo, no existe diferencia significativa a lo largo del tiempo de seguimiento.

Se trata de ECA, ciegos o abiertos, multi o unicéntricos, que engloban a un total de 1.634 pacientes. Pese a ello, existe una gran heterogeneidad entre todos los estudios, lo que obliga a recalcular los resultados mediante modelos de efectos aleatorios, siendo, pese a todo, unos resultados consistentes.

No obstante, también hay que tener en cuenta que MT se asocia a una mayor probabilidad de presentar efectos adversos farmacológicos que MD (RR 1,49, 95% IC 1,23-1,79), con una evidencia I-II; mientras que si se compara con no tratar o hacerlo frente a placebo las evidencias son II-III (RR 14,50, 95% IC 1,93-108,76; RR 4,91, 95% IC 1,10-21,3, respectivamente).

Solo se han incluido medicamentos de primera generación, por lo que se plantea la posibilidad de que los resultados hubieran sido diferentes de haber empleado MAC de segunda o tercera generación.

Otro MA [6] concluye, de manera parecida, que la probabilidad de llegar a estar un año entero sin crisis puede llegar a ser del 80-90%, pero la probabilidad de llevar un año sin crisis al final del seguimiento no llega al 70%. En general, el pronóstico será bueno para la mayoría de las epilepsias de reciente diagnóstico, aunque unos pocos pacientes serán farmacorresistentes (17%), sobre todo si no se han controlado con el primer MAC. Incluso calculan que el 39% de los pacientes podrán estar libres de crisis y sin MAC al final del seguimiento.

Evidencias	Nivel
La probabilidad de alcanzar remisión temprana es mayor tras una primera crisis no provocada si se trata con MAC que si no se trata con ellos	I
La probabilidad de alcanzar remisión a 5 años en cualquier momento de la evolución no muestra diferencias en función del inicio temprano o diferido con MAC tras una primera crisis no provocada	I
La probabilidad de tener efectos adversos por MAC parece mayor si se inicia el tratamiento de manera temprana tras una primera crisis no provocada	IV

Pregunta 35.4.- ¿Qué pronóstico tienen los diferentes síndromes epilépticos?

La mayoría de los estudios presentan grupos de pacientes heterogéneos, con diferentes tipos de crisis sin clasificar. Sin embargo, algunos estudios puntuales se han realizado en poblaciones más concretas dentro del espectro de las epilepsias generalizadas de causa genética, con nivel de evidencia I.

Existen estudios de cohortes en pacientes con crisis bilaterales tónico-clónicas (CBTC) aisladamente. Un ECA multicéntrico, abierto, con nivel de evidencia I, concluyó que MT no garantizaba mejor pronóstico a largo plazo, aunque sí reducción de la probabilidad de crisis en los primeros años [13]. Encontró una asociación significativa entre la repetición de crisis y la presencia de AEEG.

Otro reciente estudio observacional prospectivo ha concluido que hay mayor probabilidad de recidiva si MD frente a MT (73% vs 14%) [14]. Tras dos años libre de crisis, se retiró el tratamiento a un grupo de pacientes con reaparición de crisis en el 40%. Factores relacionados con la recaída tras la retirada del tratamiento son la presencia de AEEG y las crisis con interferencia del ritmo circadiano. La decisión unilateral del paciente de suspender la medicación condujo a más casos de recidiva.

También un MA analiza la recurrencia de crisis en epilepsia mioclónica juvenil [15]. Se trata de cohortes hospitalarias provenientes de estudios observacionales (nivel II). Puede haber hasta un 36% de refractariedad, porcentaje estable desde hace décadas. Factores asociados serán: crisis febriles, ansiedad, consumo de alcohol, antecedente de epilepsia con ausencias infantiles, AEEG focales, presencia de aura o tener crisis plurimorfos. Otros factores relacionados fueron el estado epiléptico >24horas y AEEG.

En cuanto a los estudios observacionales en epilepsia de ausencias infantil y juvenil [16,17], se trata de cohortes retrospectivas, con un nivel de evidencia II, que muestran que alrededor de la mitad de los pacientes alcanzan remisión a largo plazo. No hay diferencias significativas en cuanto a remisión entre las ausencias infantiles y juveniles. La aparición de crisis bilaterales tónico-clónicas (CBTC) o de mioclonías en su evolución permiten hacer un pronóstico sobre la remisión o no de las ausencias.

Una RS encontró asociación entre la epilepsia benigna con puntas centrotemporales y la epilepsia con ausencias de la infancia en 19 casos aislados, sin que quede claro si se trata de un continuum o de dos síndromes relacionados [18] (nivel de evidencia IV).

En el Síndrome de West, 22 estudios observacionales, aleatorizados o no, comparan diferentes estrategias de tratamiento, y son recogidos en un MA que no encuentra diferencias significativas claras entre los tratamientos, si bien se trata de estudios pequeños que extraen conclusiones de forma indirecta [19]. Sí, parece claro que cada mes que se retrase el tratamiento empeora el pronóstico, y que las etiologías sintomáticas consiguen peores tasas de remisión electroclínica (nivel de evidencia I). Una RS de todos los estudios observacionales existentes concluye que, con independencia del control de crisis, el neurodesarrollo de los pacientes es malo, y de nuevo, el origen sintomático implica peor neurodesarrollo. En el caso de los criptogénicos llega a ser hasta del 45% [20].

Evidencia	Nivel
El pronóstico a largo plazo de las epilepsias generalizadas genéticas está relacionado con la presencia de AEEG y de fenotipos variables	II

Pregunta 35.5.- ¿Qué probabilidad hay de que un paciente farmacorresistente alcance la libertad de crisis con nuevos medicamentos anticrisis?

La probabilidad de que un paciente farmacorresistente, de acuerdo con la definición de la ILAE [21], alcance la libertad de crisis, será menor con cada nuevo medicamento que pruebe, según se extrae de estudios observacionales (niveles de evidencia I y II).

En este sentido, el estudio más significativo es la cohorte de Glasgow [9], que cuantifica la diferencia en la probabilidad de alcanzar libertad de crisis en función de cuántos medicamentos haya probado el paciente: siendo entre el primer y segundo MAC de HR 0,52 (95% IC, 0,45-0,60; $p < 0,001$), entre el segundo y el tercero, HR 0,71 (95% IC, 0,55-0,92; $p = 0,01$), sin diferencias estadísticamente significativas con cada nuevo medicamento a partir del cuarto. No hay diferencia estadísticamente significativa según sean medicamentos clásicos o modernos; ni se objetiva menor número de pacientes farmacorresistentes en los últimos años. La ILAE ha creado un grupo de trabajo para analizar las causas y mecanismos fisiopatológicos subyacentes [21].

Evidencia	Nivel
La probabilidad de que un paciente con epilepsia farmacorresistente quede libre de crisis es menor con cada nuevo medicamento que se pruebe.	I

Pregunta 35.6.- ¿Son útiles los estudios analíticos, la determinación de niveles plasmáticos de MAC de rutina y la repetición de EEG y pruebas de imagen cerebral en el seguimiento de los pacientes con epilepsia?

La realización de estudios para el seguimiento de la enfermedad dependerá del grado de control de la epilepsia, de los MAC utilizados, de las comorbilidades del paciente y de la perspectiva de retirada de la medicación.

Estudios analíticos

Durante años se ha preconizado la realización de análisis rutinarios para control de los posibles efectos adversos hematológicos, hepáticos, endocrinos y sobre el metabolismo lipídico y óseo, que ocurren especialmente con los MAC más antiguos, con efectos inductores o inhibidores enzimáticos [22,23]. Una RS reciente [24] que buscaba posibles diferencias según el sexo en los efectos adversos de los MAC comunicó un mayor riesgo de efectos adversos generales con diferentes MAC en mujeres (como aumento del índice de masa corporal), especialmente en el metabolismo óseo, y un peor perfil lipídico general en hombres.

Niveles plasmáticos de MAC

Aunque muchos estudios observacionales han informado que la monitorización plasmática de niveles de MAC estaba asociada con un mejor control de las crisis y menores tasas de efectos adversos, una RS reciente [25] que evaluó la utilidad de la monitorización de niveles de MAC e incluyó EC randomizados, un MA y ensayos cuasiexperimentales encontró que esos hallazgos no se reprodujeron en la mayoría de los estudios de mayor calidad. Así, los autores concluyen que la determinación de niveles de MAC puede mejorar la atención clínica en el caso de tratamiento con MAC de farmacocinética compleja, especialmente la PHT. Sin embargo, el método ideal para la implementación no está claro, y los niveles séricos de medicamentos deben considerarse en contexto: con los datos clínicos aportados por el paciente con respecto al control de convulsiones y los eventos adversos.

La guía NICE [26], en su última revisión, recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de MAC en las siguientes situaciones:

- Crisis no controladas.
- Efectos secundarios por la medicación.
- Una condición clínica específica que necesita una supervisión más cercana (como el embarazo o comorbilidades, como la insuficiencia renal).
- Mala adherencia a la medicación.

EEG

Una vez realizado el diagnóstico de epilepsia, tipificadas las crisis y el tipo de síndrome epiléptico, la utilidad de realizar EEG evolutivos sería limitada.

Estaría indicado realizar EEG en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de epilepsia cuando pueda suponer un cambio en el manejo [27]:

- Si aparecen cambios en la semiología de las crisis.
- Para predecir posibilidad de recaídas cuando se plantea la retirada de medicación, ya que un EEG anormal o con la presencia de descargas interictales sugieren un mayor riesgo de recaída [28].
- En epilepsias farmacorresistentes, se plantee o no tratamiento quirúrgico.
- Tras cirugía de la epilepsia.

Respecto a la utilidad de demostrar la persistencia de las descargas epileptiformes interictales (DEI) en el seguimiento rutinario de los pacientes con epilepsia, hay diversidad de criterios [27,29]. Parece más generalizada la opinión de que su persistencia en pacientes libres de crisis no debería condicionar el tratamiento, dada la débil asociación entre frecuencia de DEI y frecuencia de crisis, y la ausencia de impacto de las DEI en el pronóstico de la epilepsia a largo plazo [29]. Sin embargo, la supresión de las DEI temprana tras el inicio de tratamiento se demostró un marcador de buen pronóstico, especialmente en las epilepsias generalizadas idiopáticas [29].

Pruebas de neuroimagen

Según el Grupo de Trabajo de Neuroimagen de la ILAE [30], son indicaciones para realizar un estudio de neuroimagen en el seguimiento de una epilepsia ya diagnosticada y con pruebas de neuroimagen previas:

- Si la RM (resonancia magnética) previa es muy antigua, las imágenes no están disponibles, son de mala calidad o no se realizó con un protocolo adecuado.
- Hay cambio en el patrón de las crisis (semiología, duración, aumento inexplicable en la frecuencia) o cambio en otros aspectos de la situación clínica, como aparición de deterioro cognitivo rápido o de síntomas neuropsiquiátricos.
- Epilepsias resistentes a los medicamentos y con RM “normal” previa, ya que optimizando el protocolo puede aumentarse el hallazgo de lesiones hasta en un 30 y 65% de casos y podría considerarse la cirugía.

La última Guía NICE añade a las anteriores la circunstancia de una epilepsia generalizada idiopática o una epilepsia con puntas centrotemporales que no responden a una primera línea de tratamiento [26]

Aunque la búsqueda de datos de valor pronóstico, como la aparición de atrofia cerebral progresiva, puede ser una indicación para la repetición de la RM, un MA demostró que en epilepsias del lóbulo temporal resistentes a los tratamientos los estudios publicados han empleado diseños poco adecuados para demostrarlo directamente [31].

Evidencias	Nivel
La determinación rutinaria de niveles plasmáticos en poblaciones no seleccionadas no mejora el control de las crisis ni la tasa de efectos adversos	I
La presencia de un EEG anormal sugiere mayor riesgo de recurrencias en caso de retirada de la medicación	III

Pregunta 35.7.- ¿Cuál es el riesgo de muerte prematura en niños y adultos con epilepsia?

La estimación del riesgo era muy variable dependiendo de la metodología empleada y los subgrupos de población estudiados.

Una RS publicada en 2017 sobre la carga debida a la mortalidad por epilepsia, en países con altos ingresos, encontró hay un mayor riesgo de mortalidad prematura entre las personas con epilepsia, considerando todas las edades, en comparación con la población general, con una tasa de mortalidad estandarizada (TME) media alrededor de 2,3 [32]. Los estudios basados en poblaciones infantiles encontraron unas TME mucho más altas, entre 6 y 7,5 [1]. Una reciente RS de RS [33], que incluía estudios basados en la comunidad y en cohortes hospitalarias, encontró también unas TME mayores en niños que en adultos (7,5, rango 3,1-22,4 frente 2,6, rango 1,3-8,7).

Las TME son especialmente altas en las personas con epilepsias sintomáticas, congénitas, encefalopatías epilépticas y comorbilidades (como discapacidad intelectual); en las que presentan crisis con convulsiones, especialmente CBTC, y epilepsias farmacorresistentes; también son más altas en las personas con epilepsia menores de 50 años, y en los 4 primeros años tras el diagnóstico [33].

En otra RS llevada a cabo en países con ingresos medios-bajos [34] la TME estuvo alrededor de 2,6 (1,3-7,2), considerando los estudios de más calidad metodológica. Las TME fueron más elevadas en niños y adolescentes, pacientes con epilepsias sintomáticas y personas con menor adherencia al tratamiento. Pero se constata una gran variabilidad geográfica, siendo África el continente con mayor TME 5,4 (2,6-7,2) [33].

Evidencias	Nivel
La tasa de mortalidad estandarizada en personas con epilepsia en países desarrollados se sitúa alrededor de 2,3 en estudios poblacionales, siendo mucho mayor en poblaciones infantiles	I
Las tasas de mortalidad estandarizada son especialmente altas en personas con epilepsias sintomáticas, congénitas, encefalopatías del desarrollo y con convulsiones	I

Pregunta 35.8.- ¿De qué mueren las personas con epilepsia?

Las causas de muerte se pueden clasificar en muertes relacionadas con la epilepsia (muertes debidas a ella directamente, indirectamente o debidas a la enfermedad neurológica subyacente) y muertes no relacionadas con la epilepsia. Las muertes debidas directamente a la epilepsia son: la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP), el estado epiléptico y los accidentes. Entre las muertes debidas a la epilepsia indirectamente están el suicidio y la neumonía por aspiración [33].

Una RS de RS de media y alta calidad, que incluían estudios observacionales de cohortes y caso-control [33], concluyó que las causas relacionadas con la epilepsia probablemente suponen el 60% de las muertes prematuras. En este mismo estudio, la PMR (*proportionate mortality ratio*) más elevada se encontró en el grupo de muertes debidas indirectamente a la epilepsia y de muertes debidas a la enfermedad neurológica subyacente.

Un estudio publicado recientemente, prospectivo, poblacional, con una gran cohorte, encontró que la frecuencia alta de crisis epilépticas era un factor de riesgo independiente para la muerte prematura debida directamente a la epilepsia [35].

También se ha constatado un exceso de muertes entre las personas con epilepsia por otras causas no relacionadas con la enfermedad, pero en menor grado, incluyendo enfermedades cardio y cerebrovasculares, respiratorias, digestivas y neoplasias [32,33].

En países con ingresos medios-bajos, las principales causas de muerte en personas con epilepsia son las atribuibles directamente a la enfermedad: el estado epiléptico, la SUDEP y los accidentes (específicamente: ahogamientos, traumatismos craneoencefálicos y quemaduras) [34]. Sin embargo, estas conclusiones se basan en estudios heterogéneos y con baja representación de estudios de buena calidad.

Una RS reciente con MA, diseñada para estudiar el impacto de la cirugía de la epilepsia en la mortalidad [36], sugiere que la cirugía podría estar asociada con una reducción en la mortalidad global a largo plazo, y más específicamente en la incidencia de SUDEP. El efecto de las terapias neuromoduladoras es más incierto. Un estudio poblacional sueco en 2024, con una gran cohorte, encontró que los pacientes operados tuvieron una 30% de reducción en la mortalidad global en comparación con los no operados (HR 0,7; 95% IC 0,5-0,9); aquellos operados que continuaron con crisis bilaterales tónico-clónicas tuvieron un riesgo más alto de mortalidad (HR 2,1; 95% IC 1,4-2,3) y de SUDEP (HR 2,5; 95% IC 1,7-7,3) [37].

Evidencias	Nivel
Las muertes prematuras por epilepsia se deben tanto a la epilepsia propiamente dicha como a la enfermedad neurológica que la causa	I
La frecuencia elevada de crisis epilépticas es un factor de riesgo independiente para sufrir muerte prematura por epilepsia	I
La cirugía resectiva de la epilepsia, cuando está indicada, reduce el riesgo de mortalidad global y por SUDEP en pacientes con epilepsia	II

Pregunta 35.9.- ¿Cuál es la incidencia de SUDEP? ¿Cuáles son los factores de riesgo para sufrirla?

La muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP, del inglés Sudden Unexpected Death in Epilepsy) es la principal causa de muerte relacionada con la enfermedad.

La calidad de la evidencia para el cálculo de la incidencia es muy heterogénea y con limitaciones metodológicas significativas. Un MA reciente, considerando todos los grupos de edad y los tipos de epilepsia, estimó que alrededor de 1:1.000 pacientes con epilepsia mueren de SUDEP al año [38]. Otra RS, con MA, basada en 12 estudios clase I, encontró que el riesgo de SUDEP en niños con epilepsia es 0,22/1.000 pacientes-año (95% IC 0,16-0,31) y en adultos es 1,2/1.000 pacientes-año (95% IC 0,64-2,32) [39].

Una RS [39] y 2 estudios de caso-control a partir de un registro nacional realizados recientemente [40,41] demostraron que el principal factor de riesgo para SUDEP es la presencia y frecuencia de CBTC, mientras que las crisis nocturnas [39,40] y vivir solo [41] incrementan el riesgo.

Un reciente estudio sueco caso-control basado en la población (clase II) encontró un riesgo 10 veces mayor de SUDEP en los pacientes que habían sufrido 1-3 en el último año, y si la etiología de su epilepsia era estructural, respecto a los que estaban diagnosticados de epilepsia generalizada genética y libres de crisis [40]. Además, el riesgo de SUDEP era similar para los que las CBTC habían sido de inicio focal. El riesgo de SUDEP asociado a CBTC era más alto durante el primer año después del diagnóstico [40].

Otro estudio reciente de caso-control a partir de un registro nacional [41] encontró que el sufrir CBTC el año precedente aumentó x27 el riesgo de SUDEP, la presencia de crisis nocturnas x15, vivir solo x5, y la combinación de no compartir habitación y CBTC x67. Entre las comorbilidades, la historia de abuso de sustancias o alcohol se asoció al incremento de riesgo de SUDEP. No estaba aumentado el riesgo entre los que sufrieron otros tipos de crisis.

Un estudio de caso-control, basado en la población (clase II), que investigó específicamente la relación entre tratamiento farmacológico y SUDEP, encontró que la politerapia se asociaba con un riesgo de SUDEP sustancialmente reducido y ningún MAC en concreto se asoció con un aumento de riesgo [42]. La no adherencia al tratamiento se asoció con una OR de 2,75 (95% IC 1,58-4,78). Otro estudio de caso-control, retrospectivo, que estudió específicamente la relación entre LTG y otros bloqueantes de los canales de sodio y SUDEP, no encontró ninguna asociación [43].

Un MA de estudios que investigaban la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía mostró que los pacientes que se sometieron a cirugía tienen un riesgo de muerte dos veces menor, y un riesgo de SUDEP tres veces menor, en comparación con los que no fueron operados (cociente de probabilidades [OR] 0,40; 95 % IC 0,29-0,56; $p < 0,0001$ para la mortalidad general y OR 0,32, 95% IC 0,18-0,57; $p < 0,001$ para SUDEP).

Otros factores de riesgo asociados a SUDEP se han propuesto, como la edad temprana en el momento del inicio de la epilepsia, larga duración de la enfermedad, epilepsia focal o discapacidad intelectual, pero la evidencia se consideró baja en las RS. La incertidumbre se puede atribuir a limitaciones metodológicas, como número pequeño de pacientes y poblaciones de estudio seleccionadas, lo que afectan a la generalización [41].

Una RS sobre las causas de SUDEP en niños, que incluía estudios con evidencia muy heterogénea informó sobre características asociadas a epilepsia grave que comportan mayor riesgo de SUDEP: inicio de la epilepsia a edad temprana, alta frecuencia de convulsiones, déficit intelectual, retraso en el desarrollo, terapia con múltiples MAC y anomalías estructurales [44].

Por todo lo anterior, es razonable individualizar el riesgo de SUDEP.

Evidencias	Nivel
La muerte por SUDEP ocurre en 1 de cada 1000 personas con epilepsia al año	I
La incidencia de SUDEP es menor en niños y jóvenes entre 0 y 17 años	I
La presencia y frecuencia de CBTC es el principal factor de riesgo para sufrir SUDEP	I
Sufrir CBTC nocturnas y vivir solo incrementan el riesgo de SUDEP	II
Ningún MAC se ha asociado con aumento de riesgo de SUDEP	II

Pregunta 35.10.- ¿Cómo puede prevenirse la SUDEP? ¿Se debe informar a los pacientes del riesgo de SUDEP?

El tratamiento con MAC es la única medida preventiva de SUDEP que ha demostrado ser altamente eficaz hasta el momento actual. Así, en un MA que incluyó 112 ECA controlados con placebo, se encontró que las tasas de SUDEP definida o probable por cada 1.000 personas-años fueron de 0,9 (95 % IC 0,2-2,7) en pacientes que recibieron dosis eficaces de MAC y 6,9 (95% IC 3,8-11,6) en aquellos asignados al placebo [45]. La monitorización nocturna junto con la reanimación temprana puede reducir el riesgo de SUDEP [41]. La última revisión Cochrane sobre intervenciones potencialmente efectivas para prevenir la SUDEP [46] incluyó 3 estudios de caso-control, de los que 2 encontraron un efecto protector de la supervisión nocturna para evitar la SUDEP. Se concluye que faltan investigaciones con evidencia aceptable para identificar la utilidad de otras intervenciones: detección de dificultad cardiorrespiratoria mediante dispositivos de monitorización de convulsiones, respiración y frecuencia cardíaca; la prevención de la obstrucción de las vías respiratorias mediante almohadas de seguridad; la reducción de la hipoventilación central mediante estimulación física; y la mejora de los mecanismos serotoninérgicos de regulación respiratoria, utilizando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); y la reducción de la depresión cerebral y del tronco encefálico inducida por adenosina y opioides endógenos.

Una RS, de métodos mixtos, que investigó las opiniones de las familias de niños y jóvenes con epilepsia, y profesionales de la salud, sobre las conversaciones en torno a la posibilidad de SUDEP, demostró el deseo de que los pacientes y sus familiares reciban información de SUDEP, que debe proporcionarse en el momento del diagnóstico de la epilepsia o cerca de él, de forma presencial, por el especialista conocido por el paciente, y debe incluir información sobre la prevalencia, los factores de riesgo y las medidas de reducción de riesgo [47].

En un estudio en un hospital terciario se encontró que la mayoría de los pacientes adultos con epilepsia no estaban al tanto de la posibilidad de SUDEP; la abrumadora mayoría de los pacientes quería información sobre esta eventualidad; se prefería la información detallada del neurólogo que trataba al paciente de forma precoz [48].

El conocimiento de los factores de riesgo asociados a la SUDEP podría sugerir comportamientos que permitirían modificarlos, como la mejoría en la adherencia al tratamiento y la supervisión nocturna en determinados casos. Aumentaría la sensación de control de la situación y reduciría la ansiedad que puede producir el conocimiento del riesgo [44].

Evidencias	Nivel
El tratamiento con MAC es la única medida que ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención de la SUDEP	I
La supervisión nocturna puede tener un efecto protector en la prevención de la SUDEP	II
La mayoría de las personas con epilepsia y sus familiares desean ser informados sobre el riesgo de SUDEP por su especialista	III

Recomendación	Grado
Después de una primera crisis hay que valorar cuidadosamente la posibilidad de añadir un MAC teniendo en cuenta que hay mayor probabilidad de recurrencia temprana si no se trata	A
Iniciar tratamiento tras una primera crisis no provocada debe ser una decisión individualizada, teniendo en cuenta: factores predisponentes y clínicos, riesgos de repetición, probabilidad de tener efectos adversos, y que la remisión durante 5 años en cualquier momento será independiente del tratamiento	A
Dado que la probabilidad de control de crisis es menor con cada nuevo MAC intentado, tras el fracaso de dos, hay que considerar MAC de alta eficacia y/o alternativas terapéuticas quirúrgicas	R-SAdE
La retirada del MAC en pacientes con epilepsias generalizadas genéticas es poco aconsejable si persisten AEEG y/o tiene fenotipos variables	A
La periodicidad en la realización de análisis rutinarios en el seguimiento dependerá de los MAC utilizados, comorbilidades y características del paciente, ya que no es rentable hacerlos rutinariamente	R-SAdE
No es rentable la realización rutinaria de niveles plasmáticos, de MAC, salvo en subgrupos seleccionados de pacientes	A
Está indicado hacer EEG en el seguimiento de los pacientes con epilepsia cuando puede suponer un cambio en el manejo	C
Se deben repetir la RM cerebral en el seguimiento de la epilepsia si la previa no está disponible o es de mala calidad, si hay un cambio en el patrón de crisis, ante ciertos síntomas de alarma y en epilepsia farmacorresistentes con RM previa aparentemente normal	R-SAdE
El neurólogo debe conocer el riesgo aumentado de muerte prematura de los pacientes con epilepsia y los factores relacionados con el fin de informarles y tomar las decisiones terapéuticas necesarias	R-SAdE
Se recomienda controlar las CBTC para reducir el riesgo de mortalidad global por epilepsia y SUDEP	A
Se debe recomendar la cirugía resectiva de la epilepsia en los casos farmacorresistentes, especialmente si sufren CBTC, como medida para reducir la mortalidad global por epilepsia	B
Los pacientes deben ser informados que la falta de control de las CBTC contribuye en gran medida al riesgo de SUDEP	B

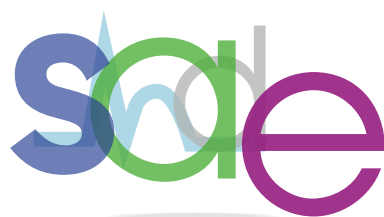
BIBLIOGRAFÍA

1. Neligan A, Adan G, Nevitt SJ, et al. Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1:CD013847. doi: 10.1002/14651858.CD013847.pub2.
2. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-72. doi: 10.1212/wnl.41.7.965.
3. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 1:50-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01451.x.
4. Pellino G, Faggioli R, Madrassi L, et al. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy Behav.* 2022;127:108498. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108498.
5. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, et al. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure.* 2017;49:46-53. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.006.
6. Janmohamed M, Hakeem H, Ooi S, et al. Treatment Outcomes of Newly Diagnosed Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2023;37:13-30. doi: 10.1007/s40263-022-00979-1.
7. Ratcliffe C, Pradeep V, Marson A, et al. Clinical prediction models for treatment outcomes in newly diagnosed epilepsy: A systematic review. *Epilepsia.* 2024 Jul;65(7):1811-1846. doi: 10.1111/epi.17994. Epub 2024 Apr 30.
8. Bouma HK, Labos C, Gore GC, et al. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol.* 2016;23:455-63. doi: 10.1111/ene.12739.
9. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018;75:279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
10. Appendix A: Summary of Evidence-Based Guideline for Clinicians: Management of an Unprovoked First Seizure in Adults. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1 Epilepsy):281-282. doi: 10.1212/01.CON.0000480845.73765.e4.
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
12. Leone MA, Giussani G, Nevitt SJ, et al. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5. doi: 10.1002/14651858.CD007144.pub3.
13. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology.* 1993;43(3 Pt 1):478-83. doi: 10.1212/wnl.43.3_part_1.478.
14. Jaafar F, Wazne J, Hmaïmess G, et al. Prospective study of epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone: Clinical features, response to treatment, and likelihood of medication withdrawal. *Epilepsia Open.* 2024;9:1426-1436. doi: 10.1002/epi4.12981.
15. Fayad C, Saad K, Kahwagi GJ, et al. A systematic review and meta-analysis of factors related to first line drugs refractoriness in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). *PLoS One.* 2024;19:e0300930. doi: 10.1371/journal.pone.03009.
16. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol.* 2004;251:1235-41. doi: 10.1007/s00415-004-0521-1.
17. Aiguabella Macau M, Falip Centellas M, Veciana de Las Heras M, et al. Long term prognosis of juvenile absence epilepsy. *Neurologia.* 2011;26:193-9. doi: 10.1016/j.nrl.2010.09.005.
18. Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, et al. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World J Pediatr.* 2017;13:106-11 doi: 10.1007/s12519-017-0006-9.

19. Jain P, Sahu JK, Horn PS, et al. Treatment of children with infantile spasms: A network meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64:1330-1343. doi: 10.1111/dmcn.15330.
20. Widjaja E, Go C, McCoy B, et al. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2015;109:155-62. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.012.
21. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
22. Tomson T, Zelano J, Dang YL, et al. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord*. 2023;25(5):649-669. doi: 10.1002/epd2.20093.
23. Okada S, Nishina M, Koizumi K, et al. Impact of enzyme-inducing anti-epilepsy drugs on lipid levels in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020;166:106428. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106428.
24. Giuliano L, Durante V, Battaglia G, et al. Sex Differences in Adverse Effects of Antiseizure Medications in Adults with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2024;38(6):409-423. doi: 10.1007/s40263-024-01088-x.
25. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217><https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217] Published:27 April 2022 Last updated:30 January 2025. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>. Accessed Feb 07, 2025.
26. Al-Roubaie Z, Guadagno E, Ramanakumar AV, et al. Clinical utility of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(4):344-355. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000722.
27. Hasan TF, Tatum WO. When should we obtain a routine EEG while managing people with epilepsy? *Epilepsy Behav Rep*. 2021;16:100454. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100454.
28. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:2-12. doi: 10.1111/epi.12305.
29. Steinhoff BJ, Scholly J, Dentel C, et al. Is routine electroencephalography (EEG) a useful biomarker for pharmacoresistant epilepsy? *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 2:63-6. doi: 10.1111/epi.12187.
30. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-1068. doi: 10.1111/epi.15612.
31. Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, et al. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology*. 2017;89(5):506-516. doi: 10.1212/WNL.0000000000004176.
32. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):17-26. doi: 10.1111/epi.13604.
33. Mbizvo GK, Bennett K, Simpson CR, et al. Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: A systematic review of systematic reviews. *Epilepsy Res*. 2019;157:106192. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106192.
34. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):6-16. doi: 10.1111/epi.13603.
35. Liu Q, Tan B, Zhang J, et al. Premature mortality risk in individuals with convulsive epilepsy: Results from a longitudinal, prospective, population-based study. *Epilepsy Res*. 2023;197:107243. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107243.

36. Rheims S, Sperling MR, Ryvlin P. Drug-resistant epilepsy and mortality-Why and when do neuromodulation and epilepsy surgery reduce overall mortality. *Epilepsia*. 2022;63(12):3020-3036. doi: 10.1111/epi.17413.
37. Granthon C, Tranberg AE, Malmgren K, et al. Reduced long-term mortality after successful resective epilepsy surgery: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(3):249-255. doi: 10.1136/jnnp-2023-331417.
38. Wartmann H, Effenberger T, Klähn H, et al. Inzidenz des plötzlichen Epilepsietodes (SUDEP): Update und Limitationen [Incidence of sudden death in epilepsy (SUDEP): update and limitations]. *Nervenarzt*. 2024;95(6):544-552. German. doi: 10.1007/s00115-023-01595-0.
39. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88(17):1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685.
40. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, et al. Type, Etiology, and Duration of Epilepsy as Risk Factors for SUDEP: Further Analyses of a Population-Based Case-Control Study. *Neurology*. 2023;101(22):e2257-e2265. doi: 10.1212/WNL.00000000000207921.
41. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology*. 2020;94(4):e419-e429. doi: 10.1212/WNL.0000000000008741. Erratum in: *Neurology*. 2020;94(10):459. doi: 10.1212/WNL.00000000000009154.
42. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Pharmacologic treatment and SUDEP risk: A nationwide, population-based, case-control study. *Neurology*. 2020;95(18):e2509-e2518. doi: 10.1212/WNL.0000000000010874.
43. Nightingales R, Barnard S, Laze J, et al. Risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine and other sodium channel-modulating antiseizure medications. *Epilepsia Open*. 2023;8(2):334-345. doi: 10.1002/epi4.12693.
44. Abdel-Mannan O, Taylor H, Donner EJ, et al. A systematic review of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in childhood. *Epilepsy Behav*. 2019;90:99-106. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.006.
45. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):961-8. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70193-4.
46. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, et al. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD011792. doi: 10.1002/14651858.CD011792.pub3.
47. Cooper K, Kirkpatrick P, Brand C, et al. Discussing sudden unexpected death in epilepsy with children and young people with epilepsy and their parents/carers: A mixed methods systematic review. *Seizure*. 2020;78:159-167. doi: 10.1016/j.seizure.2019.10.002.
48. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav*. 2015;42:29-34. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.11.007.





SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

36

Transición de pediatría a edad adulta

AUTORAS:

- *Luisa Arrabal Fernández*
- *Elena Arce Portillo*

REVISORA:

- *Rocío Calvo Medina*

Pregunta 36.1.- ¿Por qué es importante el proceso de transición?

El proceso de transición asistencial desde pediatría a la atención de adultos en enfermedades crónicas adquiere relevancia creciente desde la década de los 90, con un aumento notable de publicaciones en diversas patologías, incluida la epilepsia [1].

Conviene diferenciar términos:

- **Transferencia:** evento puntual que supone el traspaso formal de la responsabilidad clínica desde el equipo pediátrico al de adultos (citación, envío de documentación y derivación).
- **Transición:** proceso intencionado, estructurado y planificado que aborda necesidades médicas, psicosociales, educativas y vocacionales del paciente, pasando de una atención centrada en el niño y la familia a un modelo centrado en el adulto, con el objetivo de mejorar salud, autonomía y desarrollo personal [2,3].

TABLA 1. En este proceso destacan los siguientes objetivos.

- Garantizar continuidad asistencial y evitar interrupciones en la atención médica
- Promover autonomía y autogestión de la enfermedad
- Mantener calidad asistencial en el entorno de adultos
- Proporcionar apoyo emocional y educativo a paciente y familia
- Favorecer colaboración interdisciplinar entre equipos pediátricos y de adultos para asegurar una transición coordinada y centrada en las necesidades del paciente

El proceso de transición es un proceso longitudinal que suele iniciar en torno a los 12-14 años y finalizando tras la primera visita a adultos. Se debe iniciar con una evaluación gradual del nivel de autonomía del paciente, la formación en autocuidado y en la comunicación directa con el equipo médico. Precisa identificar barreras y fortalezas en el desarrollo del paciente (médicas, cognitivas, psicosociales, familiares) y debe tener una coordinación multidisciplinar (neurólogo, pediatra, enfermería y otros profesionales implicados) (terapeutas, psicólogos).

Los derechos de la atención sanitaria a niños y adolescentes están recogidos en normativa española [4,5]. La adolescencia implica unas determinadas peculiaridades con cambios físicos y psicológicos que afectan especialmente a los pacientes crónicos. En el caso de los adolescentes y jóvenes con epilepsia (ACE) se añade el estigma social que supone la enfermedad, así como vulnerabilidades a nivel de salud mental y desarrollo neurológico [6]. Estas circunstancias provocan aislamiento y menor independencia afectando a ámbitos clave (vida social, sexualidad, embarazo, conducción, empleo y la propia autonomía) [7,8]. Durante esta etapa crítica los ACE tienen un mayor riesgo de mala adherencia al tratamiento, con potencial incremento de crisis y complicaciones.

El número de crisis, el entorno familiar y la polifarmacia influyen de manera importante en la situación psicosocial en la edad adulta [9]. Además de la variabilidad de la propia epilepsia (tratamientos, refractariedad) deben considerarse comorbilidades asociadas, tanto psiquiátricas como cognitivas; por ello la transición debe ser personalizada y adaptada al paciente y su familia [10,11]. Una transición inadecuada puede llevar a la interrupción del seguimiento, del tratamiento y a peores resultados somáticos y psicosociales.

A pesar de parecer obvio, en datos de una encuesta entre pacientes de EEUU y Canadá [12] se evidencia una falta de transición adecuada, especialmente cuando existe discapacidad intelectual, problemas de desarrollo, trastornos motores o del espectro autista asociados. En una revisión sistemática (Joselina, 2022), con 11 estudios de intervención y 25 observacionales (solo 4 de buena calidad) se concluye que una transición planificada probablemente mejora resultados médicos y psicosociales, aunque con evidencia limitada [13] en los estudios, los participantes refirieron efectos positivos, independientemente del tipo de intervención.

Evidencias	Nivel
La transición en un punto de intersección problemático y de gran complejidad	II
Existen importantes lagunas de conocimiento respecto a en qué consiste una transición eficaz	III
Se requiere evaluación estandarizada (experiencia del paciente, indicadores de salud poblacional y coste-efectividad)	II

Pregunta 36.2.- ¿Cuándo se debe realizar?

Recomendaciones internacionales (p. ej., ILAE y AAP) coinciden en que la edad cronológica no debe ser el único criterio para determinar el momento idóneo de la transferencia asistencial. Se sugiere introducir la planificación entre los 12 y 16 años [13], con un modelo escalonado:

12-14 años: inicio del plan (educación, evaluación de competencias y planificación compartida).

16-18 años: transferencia asistencial cuando exista madurez suficiente, estabilidad clínica y comprensión adecuada de la enfermedad.

En nuestro medio, el proceso debe adaptarse a normativa y organización de cada Comunidad Autónoma y centro.

Tabla 2. Cronograma del seguimiento en la transición.

MOMENTOS	SOPORTE	COORDINACIÓN	PLANIFICACIÓN
- Entre los 14-18 años - Establecer el nivel de desarrollo-madurez del paciente - En situación de estabilidad de la enfermedad	- Transferencia de datos y Gestión de citas - Informes clínicos relevantes y multidisciplinarios - Accesibilidad a la información	- Designar un único coordinador - Promover comunicación, colaboración y coordinación entre todos los profesionales implicados: pediatra-internista-primaria-asociaciones de pacientes	- 1-2 años antes - Flexibilidad e individualización con protocolización - Revisión de problemas y actualización anual junto con el paciente y la familia - Monitorización del grado de satisfacción y del nivel de habilidades adquiridas

En Andalucía, se establece normativamente 14 años como edad orientativa para inicio de atención especializada de adultos. No obstante, aplicarlo de forma uniforme en epilepsia puede ser complejo, especialmente en epilepsias de inicio precoz, refractarias o asociadas a trastornos del neurodesarrollo. A los 14 años, muchos pacientes no han alcanzado autonomía suficiente para manejar tratamiento, comprender la enfermedad o establecer relación terapéutica efectiva con nuevos equipos.

Una revisión sistemática (Abilgaard Hansen) describe experiencias y necesidades de los ACE entre 12 y 22 años, destacando el reto práctico de la transición [14]. En la revisión de Goselink, el rango de edad en estudios llega hasta 32 años, y la transferencia a adultos a menudo ocurre después de los 18 años, influida por el vínculo con neuropediatría y la percepción posiblemente errónea de peor atención en adultos [15].

En síntesis, la transición debe ser planificada (no improvisada) y prepararse con paciente y familia al menos un año antes de la fecha prevista [17]. Una transición prematura o mal planificada se asocia a mayor frecuencia de crisis, peor adherencia terapéutica, discontinuidad asistencial y deterioro del bienestar psicosocial, especialmente en presencia de comorbilidades cognitivas o conductuales [16]. La transición individualizada, coordinada y, en lo posible, apoyada en estructuras intermedias como las clínicas de transición o las consultas compartidas es fundamental para garantizar una atención de calidad y evitar riesgos innecesarios en esta población vulnerable.

Evidencias	Nivel
Se recomienda un inicio temprano de la introducción de la planificación de la transición; entre los 12 y los 16 años	IV
El proceso de transición, según las circunstancias se realizará entre los 14 y 18 años	IV
Integración plena en modelo de adultos alrededor de los 18 años	IV

Pregunta 36.3.- ¿Cómo se debe preparar el proceso?

Una revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA) sugiere que los profesionales pueden facilitar la transición (entre los 12–22 años) evaluando necesidades, preparación, recursos, relaciones y responsabilidades dentro de planes individuales, favoreciendo autonomía y experiencia positiva en el adolescente [14]. Deben abordarse necesidades psicosociales relacionadas con limitaciones del estilo de vida, estigma, preocupaciones de futuro e información fiable.

De forma progresiva, en consulta de neuropediatría se recomienda trasladar el protagonismo de la entrevista desde la familia al adolescente (concepto de “adolescente maduro”) [4,5], fomentando autonomía y responsabilidad. En pacientes con discapacidad intelectual o encefalopatías epilépticas del desarrollo, la adaptación individual del proceso es aún más relevante [18]. Los profesionales sanitarios deben estar preparados para identificar los problemas a medida que surgen e intervenir de forma temprana a través de la participación y el apoyo con intervenciones efectivas y significativas adaptadas a cada individuo.

Para implicar a familia y paciente, es necesario aportar suficiente información para disipar sus dudas y miedos, siendo deseable proporcionar recursos tecnológicos contrastados con información veraz.

Esto requiere una inversión de tiempo importante, creando un entorno caracterizado por la comprensión, la aceptación y la inclusión, donde los ACE puedan desarrollarse plenamente más allá de las limitaciones de su enfermedad.

La evidencia sugiere que muchos adolescentes y jóvenes con epilepsia están insuficientemente preparados y requieren mayor conocimiento y habilidades de manejo [11]. Para valorar preparación en pacientes sin discapacidad intelectual en un entorno clínico se ha desarrollado el cuestionario **EpiTRAQ**, basado en estándares recomendados; su impacto clínico a largo plazo requiere evaluación adicional [19].

El objetivo de la atención transicional para algunos ACE será la independencia total, por lo que habrá que aumentar el conocimiento de la enfermedad y la autoeficacia en el manejo en materia de salud.

En epilepsias complejas/encefalopatías, el objetivo puede no ser independencia total, sino una transición normalizada a dependencia continuada, con apoyo multidisciplinar. En estos casos, algunas familias perciben la transición más como imperativo médico-legal que como proceso beneficioso; se han propuesto modelos alternativos basados en continuidad de cuidados por especialistas en epilepsias complejas o centros holísticos [20]. El contacto con el equipo de adultos debe ser precoz y planificado; idealmente, primera visita en los 3–6 meses posteriores a la transferencia.

TABLA 3. Contenido mínimo del informe de transferencia.

- Historia de la epilepsia (tipo/síndrome, edad de inicio, evolución)
- Tratamientos actuales y previos (respuesta, efectos adversos, adherencia).
- Resultados de pruebas complementarias relevantes (EEG, neuroimagen, genética, etc.)
- Evaluación psicosocial y cognitiva/funcional (y apoyos)
- Comorbilidades y necesidades sociales/educativas

Evidencias	Nivel
La mayoría de ACE no están adecuadamente preparados para el proceso de transición	II
Los profesionales sanitarios deben facilitar el período de transición evaluando las necesidades, la preparación, los recursos, las relaciones y las responsabilidades en los planes de transición individuales	II
Se han de tener en cuenta las necesidades multidisciplinares y las peculiaridades del proceso de transición en pacientes con discapacidad intelectual y otras comorbilidades	III
Herramientas como EpiTRAQ pueden ayudar a valorar preparación	II

Pregunta 36.4.- ¿Qué factores influyen en cómo realizar una transición adecuada?

En revisión sistemática siguiendo las pautas PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) los autores establecen que un proceso de transición planificado probablemente mejore los resultados médicos y psicosociales para los ACE [13]. En estudios de intervención, se asocian con mayor éxito: tener un equipo multidisciplinar, continuidad asistencial, figura referente (p. ej., enfermería gestora) e intervenciones educativas (salud reproductiva/anticoncepción, conducción, alcohol/drogas, etc.). En estudios observacionales, influyen positivamente: estabilidad clínica, relación prolongada con neuropediatría, implicación de los padres y calidad de la preparación del proceso.

Los problemas conductuales y cognitivos afectaron a menudo más que la propia epilepsia para la participación activa del paciente en el proceso de transición. La ansiedad y depresión (frecuentes en pacientes pediátricos en estas edades) se asocian con impacto negativo; por tanto, es esencial considerar funcionamiento cognitivo, conductual y emocional, e iniciar detección/valoración antes y durante el proceso.

Se han demostrado como eficaces: consultas conjuntas neuropediatra y neurólogo de adultos, coordinación con Atención Primaria, plan escrito de transición y contar con un coordinador del proceso [13,21–24]. En el programa de Ontario destacan además el “documento de salud” con toda la información relativa a la epilepsia del paciente, reevaluación diagnóstica (incluida genética con tecnologías actuales), cribado psicosocial repetido tras el traslado y folletos de una sola página fáciles de usar sobre los servicios sociales disponibles en Ontario [22].

Deben abordarse de forma explícita temas relevantes para el joven con epilepsia [24]: actividades de la vida diaria, deporte, conducción, adherencia, comorbilidades, estado de ánimo/memoria, educación/empleo, vida independiente, alcohol/drogas, seguridad/riesgos (incl. SUDEP), salud reproductiva, sueño y aspectos sociales/estigma.

Evidencias	Nivel
Un proceso de transición planificado probablemente mejore los resultados médico- sociales	I
Consulta conjunta y figura de contacto accesible (frecuentemente enfermería especializada) mejoran el proceso	I
La elaboración de un documento de salud y considerar los posibles problemas conductuales y emocionales durante la transición contribuyen a mejorar el proceso de transición	II

Pregunta 36.5.- ¿Qué pasos son recomendables para conseguir una transición adecuada?

En el programa del Hospital Necker-Enfants Malades [23] se describe un modelo en fases:

- **Fase 1 (≈13-14 años):** evaluación continuada de necesidades médicas y médico-sociales; autonomía según las Actividades de la Vida Diaria AVD (Katz); inclusión de profesionales pediátricos y de adultos (neurología, enfermería, psicología, trabajo social, ginecología, etc.).
- **Fase 2 (≈15-16 años):** inicio del informe de transición, revisión diagnóstica, reevaluaciones y encuesta de preparación en paciente/cuidadores.
- **Fase 3 (≈17-20 años):** sesiones educativas grupales/individuales y transición multidisciplinar hospitalaria con reevaluación personalizada; finalización del informe y derivación a adultos según complejidad y proximidad geográfica.

En España, un consenso de expertos [16] siguiendo la metodología Delphi recomienda:

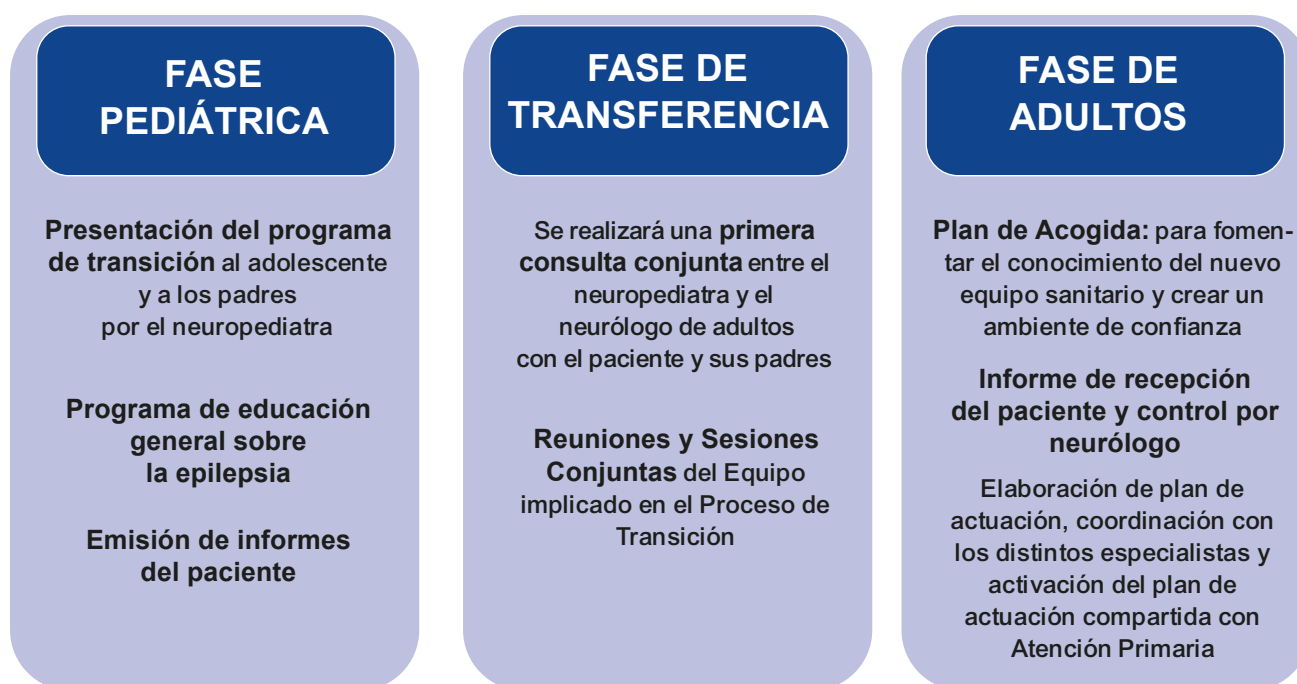
- Predeterminar el intervalo entre última consulta pediátrica y primera en adultos.
- Informar con antelación suficiente a paciente y familia.
- Elaborar informe clínico actualizado (diagnóstico sindrómico, evolución, farmacorresistencia, comorbilidades, tratamientos previos/actuales).
- En adultos, verificar información y actualización del informe.
- Priorizar consulta conjunta y comunicaciones posteriores entre equipos hasta completar transición.

Idealmente, continuidad de espacios/profesionales mediante unidades transversales con personal especializado (administrativos, auxiliares, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, etc.) Es recomendable consultar al paciente y sus familiares el grado de satisfacción con el proceso de transición.

TABLA 4

FASE PEDIÁTRICA	FASE DE TRANSFERENCIA	FASE DE ADULTOS
Establecer el momento de la transición Impulsar la adquisición de las capacidades del individuo para el manejo autónomo de su enfermedad, potenciando y promocionando su independencia (responsabilidad progresiva en su tratamiento, comunicación y negociación (en función de su capacidad)) Delimitar objetivos terapéuticos y de adiestramiento que se crean necesarios aplicar durante esta etapa	Transmisión de la información generada durante la Fase Pediátrica al Equipo de Adultos Comunicación de información específica de interés y de los problemas detectados en el paciente para una atención continuada exitosa en la Fase de Adulto Transmisión información inversa de los pacientes recientemente transferidos que se crea de interés o conveniente	Crear un ambiente de empatía Adecuar el tratamiento a un nuevo periodo evolutivo de la enfermedad durante la adolescencia y edad adulta Reforzar la autonomía y la flexibilización del estilo de vida, si es posible Plantear soluciones ante nuevos problemas derivados de su edad (salidas nocturnas, alcohol, sexo, gestación, etc.)

TABLA 5



Evidencias	Nivel
Es preciso identificar y coordinar las distintas transiciones en la atención médica y social	II
Es recomendable una persona de contacto a la que se pueda acceder fácilmente durante todo el proceso (gestor de casos, enfermero especializado en epilepsia)	I
Se deben considerar/ evaluar los posibles problemas emocionales y conductuales durante la transición	III
Es necesario promover el conocimiento de la enfermedad y la autoeficacia en salud	II

Pregunta 36.6.- ¿Qué tipo de pacientes deben ser atendidos en cada nivel asistencial?

Es recomendable establecer **niveles asistenciales diferenciados** para la atención de adolescentes y jóvenes adultos con epilepsia, especialmente durante el proceso de transición. En el modelo de Becker [23], la derivación se decide según complejidad y proximidad geográfica, preparándose con la familia durante el proceso.

Esta organización permite optimizar los recursos disponibles, garantizar una atención acorde a la complejidad del paciente y mejorar los resultados clínicos. Asegurando la accesibilidad y atención de los pacientes según la gravedad de la epilepsia, evitando derivaciones innecesarias y tiempos largos de espera.

Adaptando los 4 niveles que proponen a la situación en nuestro país se establecería.

Tabla 2.

- Nivel 0 (Atención Primaria / médico general)	epilepsias bien controladas en monoterapia, sin comorbilidad neurológica/psiquiátrica relevante, buena autonomía y adherencia
- Nivel 1 (Neurología general)	epilepsias en biterapia, control aceptable; coordinación con nivel 0
- Nivel 2 (Especialista en epilepsia)	epilepsias de difícil control; coordinación con nivel 1
- Nivel 3 (Centros/unidades de epilepsia compleja y cirugía)	Comorbilidad severa, candidatos a cirugía, epilepsias raras o síndromes complejos (p. ej., Lennox-Gastaut, Dravet). Unidades multidisciplinarias con coordinación con niveles previos

Evidencia	Nivel
El paciente debe ser derivado a un centro de adultos en función del grado de complejidad del manejo de su epilepsia y de la proximidad geográfica de su residencia	III

Pregunta 36.7.- ¿Son útiles los cuestionarios de evaluación de la calidad de la transición en el paciente con epilepsia a la Unidad de neurología de adultos? ¿Existen otras medidas para valorar una transición exitosa?

Evaluar la calidad del proceso es clave para garantizar continuidad y seguridad. Existen diferentes estrategias para medir el éxito de este proceso, incluyendo el uso de **cuestionarios estructurados** y **otros indicadores clínicos y funcionales**.

Un estudio que recogía las respuestas de 58 pacientes/cuidadores de pacientes con epilepsia de Canadá y Estados Unidos pone de manifiesto la necesidad de los mismos para reconocer las carencias en el proceso de transición [12]. El objetivo principal de este estudio fue comprender la percepción de los pacientes con epilepsia y sus familias del proceso de transición durante el mismo y una vez completado.

En el subgrupo de pacientes a partir de los 18 años, el 35% era seguido exclusivamente por su médico de Atención Primaria, el 27% continuaba en seguimiento por su neuropediatra y tan sólo el 4% había realizado un proceso de transición que valoraba como adecuado. En el otro subgrupo de pacientes de 12 a 17 años, ninguno de los pacientes fue informado de la transición.

En otro estudio observacional retrospectivo del Necker-Enfants Malades Hospital recogieron una cohorte de 70 pacientes con epilepsia de los cuales el 80% tenía diagnosticado un síndrome epiléptico y el 72.8 % tenían tres o más en el paciente con epilepsia. Utilizaron como medidas de evaluación dos indicadores la “tasa de primera asistencia a la clínica de adultos”, definida por el porcentaje de pacientes que asisten a su primera consulta clínica de adultos; y la “tasa de retorno”, definida por el porcentaje de pacientes que solicitaron un encuentro pediátrico después de su transferencia. Todos los pacientes fueron atendidos por el neurólogo de adultos antes de los seis meses del proceso y sólo dos familias volvieron a consultar al neuropediatra [22].

Otros indicadores útiles: independencia en visitas, visitas a urgencias/hospitalizaciones en primeros 2 años, control de crisis, adherencia, continuidad de seguimiento con neurólogo de adultos, satisfacción de paciente/familia y tasa de retorno [21]. Existe además un estudio observacional en reclutamiento (ClinicalTrials.gov NCT06778772) que compara EpiTRAQ en última visita pediátrica y primera visita de adultos.

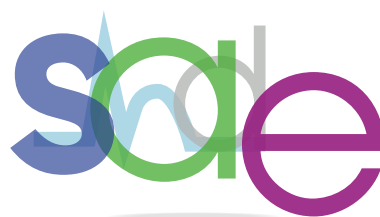
Evidencia	Nivel
Es necesario evaluar calidad, satisfacción y habilidades adquiridas en el manejo de la enfermedad	II

Recomendaciones	Grado
La transición debe ser un proceso coordinado entre profesionales, adaptado a la epilepsia, madurez del paciente/familia y al contexto organizativo	A
Debe ser planificada, documentada y consensuada; iniciar preparación alrededor de los 12 años y realizarla habitualmente entre 14–18 años según contexto clínico-administrativo	A
La planificación y supervisión deben realizarse preferentemente en centros con experiencia (y/o con vías de derivación claras a unidades de referencia)	B
La derivación a adultos debe basarse en complejidad asistencial y proximidad geográfica, y prepararse con paciente/familia	B
Se recomienda consulta conjunta (Neuropediatría–adultos) con paciente y familia, cuando sea posible	B
La transición es un momento oportuno para reevaluar diagnóstico etiológico (incluida genética cuando proceda)	B
Monitorizar objetivos del proceso y evaluar satisfacción de pacientes y familias	B
Favorecer retroalimentación desde el equipo de adultos al pediátrico sobre evolución de pacientes transferidos (mejora de calidad)	R-SADE

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz de Zarate Z, Fonseca E, Abaira L, et al. EPITRANS. Quality assesment of the epilepsy transitions process. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2024 Jan; 48: 121-128. doi: 10.106/j.ejpn.2024.01.004.
2. Carrizosa J, Appleton IA, Camfield P, et al. Models for transition clinics. *Epilepsia*. 2014. Aug;55 Suppl 3:46-51. doi: 10.1111/epi.12716.
3. Expósito L, Bethencourt JJ, Bustabad S. Unidades de transición. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020. 2:413-418.
4. Documento anexo de la Guía Forma Joven para Profesionales de Salud. Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía. 2020. Acceso febrero 2025. Disponible en https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/11_Aspectos_Eticos_Legales.pdf.
5. Ley 4/2021, de 27 de julio, de Infancia y Adolescencia de Andalucía. Acceso febrero 2025. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-13605>.
6. Healy SA, Fantaneanu TA, Whiting S. The importance of mental health in improving quality of life in transition-aged patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020 Nov; 112: 107324. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107324.
7. Stefanidou M, Greenlaw C, Douglas LM. Mental Health issues in transition-age adolescents and young adults with epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2020 Dec;36:100856. doi: 10.1016/j.spen.2020.100856.
8. Stefanidou M, Montouris G. Reproductive and Sexual Health Concerns in Transition-Age Adolescents and Young Adults With Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2020 Dec;36:100855. doi: 10.1016/j.spen.2020.100855.
9. Valova V, Kochan A, Werry B, et al. Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy. *Neuropediatrics* 2020 Ape;51(2):164-169. doi: 10.1055/s-0039-3399529.
10. Oguni H, Ito S, Nishikawa A, et al. Transition from pediatric to adult care in a Japanese cohort of childhood-onset epilepsy: prevalence of epileptic syndromes and complexity in the transition. *Seizure*. 2021 May;88:1-6. doi:10.1016/j.seizure.2021.03.017.
11. Lang AC, Laguerre KE, Buschhaus S, et al. Preparing adolescents and young adults with epilepsy for transitioning health care (PATH) study: The important role of age and self-efficacy. *Epilepsy Behav* 2025 Jan;162:110167. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110167.
12. Zulfiqar Ali Q, Marques P, Patel P, et al. Transition in epilepsy - A pilot study with patients in and outside of academic centers. *Epilepsy Behav*. 2024 Feb;151:109624. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109624. Epub 2024 Jan 13. PMID: 38219605.
13. Goselink RJM, Olsson I, Malmgren K, et al. Transition to adult care in epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2022 Oct;101:52-59. doi: 10.1016/j.seizure.2022.07.006. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35901664.
14. Abildgaard Hansen O, Clemensen J, Beier CP, et al. Living with epilepsy in adolescence and young adulthood transitioning from pediatric to adult hospital services: A systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Epilepsy Behav*. 2024 Sep;158:109955. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109955. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39059136.
15. Nabbout R, Teng T, Chemaly N, et al. Transition of patients with childhood onset epilepsy: Perspectives from pediatric and adult neurologists. *Epilepsy Behav*. 2020 Mar;104(Pt A):106889. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106889. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32028125.
16. Toledo M, Poza J.J., Becerra J.L. , et al. Delphi consensus on the transition from paediatric to adult epilepsy care. *Neurology Perspectives Volume 4, Issue 2, April-June 2024*, 100155. doi.org/10.1016/j.neurop.2024.100155.

17. Lewis SA, Noyes J, Mackereth S. Knowledge and information needs of young people with epilepsy and their parents. Mixed-method systematic review. *BMC Pediatr* 2010 Dec 31;10:103 . doi: 10.1186/1471-2431-10-103.
18. Clark SJ, Beimer NJ, Gebremariam A, et al. Validation of EpiTRAQ, a transition readiness assessment tool for adolescents and young adults with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2020; 5: 487–495. doi: 10.1002/epi4.12427.
19. Balestrini S, Guerrini R, Sisodiya SM. Rare and complex epilepsies from childhood to adulthood: requirements for separate management or scope for a lifespan holistic approach? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Nov; 2421(12):65. doi: 10.1007/s11910-021-01154-7.
20. Zupanc ML. Models of Transition. *Semin Pediatr Neurol*. 2020 Dec;36:100853. doi: 10.1016/j.spen.2020.100853. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33308519.
21. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, et al. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*. 2017 Sep;58(9):1502-1517. doi: 10.1111/epi.13832. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28681381.
22. Nabbout R, Molimard A, Scorrano G, et al. Transition from pediatric to adult care system in patients with complex epilepsies: Necker model for transition evaluated on 70 consecutive patients. *Epilepsia*. 2025 Jan;66(1):134-147. doi: 10.1111/epi.18178. Epub 2024 Nov 11. PMID: 39526973; PMCID: PMC11742634.
23. Jones KEA, Howells R, Mallick AA, et al. NICE guideline review: Epilepsies in children, young people and adults NG217. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2023 Dec;108(6):416-421. doi: 10.1136/archdischild-2022-324427. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37339862. www.nice.org.uk/guidance/ng217. Last update January 2025.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

37

Neuropsicología en epilepsia

AUTORAS:

- *Ciara Rueda*
- *Teresa Ramírez García*

REVISORAS:

- *Carmen Pérez-Enríquez*
- *Rocío Calvo Medina*

Introducción

La neuropsicología cada vez cobra más relevancia en las unidades especializadas de epilepsia, dada la repercusión que la cognición tiene en estos pacientes. Actualmente, organismos internacionales como la ILAE abogan por la inclusión de la neuropsicología como parte fundamental del proceso diagnóstico y de seguimiento, así como de la cirugía de la epilepsia, aportando indicaciones y expectativas desde los respectivos grupos de trabajo de neuropsicología de la ILAE [1-2].

Como evidencia de gran interés, es de suma importancia considerar las ventajas del siguiente algoritmo de decisiones para entender la importancia de la integración de la neuropsicología en las unidades especializadas de epilepsia:

1. Identificar indicación de evaluación neuropsicológica:

- Impacto escolar/laboral o funcional.
- Quejas cognitivas o regresión.
- Alteraciones conductuales / cognición social.
- Ansiedad/depresión o deterioro de calidad de vida.
- Inicio precoz, alta frecuencia de crisis, politerapia, EEG muy activo.
- Decisiones terapéuticas relevantes (cambio de FAC, sospecha de efectos adversos).

2. Realizar evaluación neuropsicológica estructurada (línea base):

- Memoria, lenguaje, atención/velocidad, funciones ejecutivas, visuopercepción, función global.
- Estado emocional (ansiedad/depresión).
- Calidad de vida específica.

3. Clasificar perfil y planificar intervención:

- Perfil neuropsicológico y dominios afectados (IC-CoDE si procede).
- Recomendaciones escolares/laborales y apoyos.
- Intervención psicoemocional si procede.
- Considerar rehabilitación cognitiva.

4. Integrar resultados en decisiones farmacológicas (FAC):

- Priorizar monoterapia si posible.
- Monitorizar efectos cognitivos tras cambios de FAC.
- Reevaluación si el paciente/familia refiere deterioro.

5. Si candidato a cirugía, evaluación prequirúrgica obligatoria:

- Línea base postoperatoria.
- Lateralización/localización funcional.
- Estimación de riesgo cognitivo y psicosocial.
- Psicoeducación y expectativas; prehabilitación si alto riesgo.

6. Evaluación postquirúrgica estructurada:

- 6 meses y 12 meses (pruebas equivalentes/formas paralelas si disponibles).
- Cuantificar cambios cognitivos, emocionales y calidad de vida.

7. Rehabilitación y seguimiento longitudinal:

- Si déficits: rehabilitación neuropsicológica individualizada + intervención emocional + ajustes socioeducativos/laborales.
- Revisión de FAC en contexto de control de crisis y tolerabilidad.
- Seguimiento periódico según evolución.

Pregunta 37.1.- ¿Cuál es el perfil cognitivo del paciente con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en comparación con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) o epilepsia generalizada idiopática (EGI)?

No todos los pacientes presentan los mismos déficits cognitivos, sino que el perfil neuropsicológico está determinado por múltiples factores clínicos y personales, como pueden ser: tipo de epilepsia y crisis,

edad de debut, frecuencia y etiología, evolución, tratamiento farmacológico, estado de ánimo y edad en el momento de la valoración. Por ello, cada paciente puede presentar un perfil cognitivo individual en función de la interacción de estos factores en su caso [3].

Epilepsias focales

En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), los pacientes suelen presentar dificultades en:

- a) aprendizaje y recuperación de nueva información verbal y/o visual;
- b) lenguaje (denominación, fluencia verbal y/o comprensión);
- c) velocidad de procesamiento de la información;
- d) funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, planificación o monitorización) [4-7].

Los estudios multicéntricos recientes han mostrado que no existe un único perfil cognitivo en la ELT, sino diferentes fenotipos (afectación generalizada, afectación focalizada en lenguaje o memoria, afectación combinada lenguaje+memoria y perfil preservado), lo que ayuda a una mejor caracterización del paciente y puede contribuir a la toma de decisiones terapéuticas individualizadas [5-7]. El estado de ánimo depresivo y el uso de determinados fármacos anticrisis se asocian a peor rendimiento cognitivo y peor calidad de vida en pacientes con ELT farmacorresistente [8]. Conocer estos datos ayudará a orientar la elección del tratamiento anticrisis, la orientación emocional/vocacional y el pronóstico cognitivo y funcional.

En la epilepsia del lóbulo frontal (ELF), los déficits cognitivos suelen ser más heterogéneos, dado que estos pacientes presentan también una semiología más compleja. Es frecuente encontrar alteración en denominación, atención sostenida y selectiva, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas (planificación, monitorización, inhibición de respuestas automáticas, toma de decisiones), cognición social y conducta (impulsividad, desinhibición) [9-10].

En la actualidad se está trabajando para agrupar de manera internacional dichos signos cognitivos, tanto en pacientes con ELT como con ELF, en fenotipos, desarrollando una taxonomía cognitiva con “The International Classification of Cognitive Disorder in Epilepsy” (IC-CoDE). Esta clasificación consiste en categorizar la situación cognitiva del paciente de la siguiente manera: cognitivamente intacto, 1 dominio dañado, 2 dominios dañados, daño generalizado (≥ 3 dominios) [11]. Esta aproximación favorece la estandarización y comparación entre centros.

Epilepsias generalizadas

En las epilepsias generalizadas, el perfil cognitivo característico se centra de manera predominante en las funciones ejecutivas, con repercusión funcional y en la calidad de vida [12]. En epilepsias generalizadas idiopáticas se han descrito perfiles cognitivos con dificultad en funciones ejecutivas y enlentecimiento cognitivo con impacto funcional [12-13]. En la epilepsia de ausencia de la infancia y juvenil que persiste en la adultez se han descrito dificultades en memoria visuoespacial, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, planificación, abstracción de la información, razonamiento verbal, orientación visuoespacial y conocimiento adquirido generalizado [13]. En otros subtipos, incluyendo epilepsia mioclónica juvenil, se ha descrito enlentecimiento cognitivo, afectación de memoria de trabajo y dificultades en abstracción [12-13]. En epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas, se observa dificultad en funciones ejecutivas, especialmente agravada con la presencia de ansiedad [13].

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que en las epilepsias focales predominan perfiles más lateralizados o relacionados con redes específicas, mientras que en las epilepsias generalizadas la afectación tiende a ser más difusa y ejecutiva, si bien existe una importante variabilidad interindividual (Tabla 37.1).

Tabla 37.1. Perfil cognitivo predominante según tipo de epilepsia.

Tipo de epilepsia	Dominios más frecuentemente afectados	Comentarios clínicos
Epilepsia del Lóbulo Temporal	Memoria verbal/visual, lenguaje, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas	Existencia de fenotipos diferenciados; influencia del estado de ánimo y tratamiento
Epilepsia del Lóbulo Frontal	Funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo, cognición social, conducta	Perfil heterogéneo; clasificación IC-CoDE aplicable
Epilepsias Generalizadas Idiopáticas	Funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo	Afectación más difusa; modulación por ansiedad

Evidencias	Nivel
El perfil cognitivo de la epilepsia del lóbulo temporal se caracteriza por un bajo rendimiento en memoria, lenguaje, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas	III
En epilepsia del lóbulo frontal se han descrito alteraciones ejecutivas y de cognición social; la clasificación IC-CoDE facilita la estandarización intercentros	III
En epilepsia generalizada idiopática predominan las dificultades ejecutivas y el enlentecimiento cognitivo con impacto funcional	III

Pregunta 37.2.- ¿Cómo influye la epilepsia en el desarrollo cognitivo y emocional en niños y adolescentes?

Diversos estudios poblacionales han mostrado que, cuando se utiliza el cociente intelectual (CI) como indicador del rendimiento global, alrededor del 25 % de los niños con epilepsia presentan algún grado de discapacidad intelectual o deterioro cognitivo significativo. Esta proporción se mantiene de forma consistente en distintas cohortes prospectivas, lo que refleja la elevada frecuencia con la que la epilepsia puede interferir en el neurodesarrollo cognitivo y emocional durante la infancia y la adolescencia [14].

La edad de inicio de la epilepsia es uno de los factores pronósticos más relevantes. Un comienzo temprano, especialmente antes de los 24 meses de vida, se asocia con un mayor riesgo de disfunción intelectual, lo que subraya la importancia del momento evolutivo en el que el cerebro en desarrollo se expone a la actividad epiléptica [14]. Los niños con epilepsia tienen un riesgo diez veces mayor de presentar discapacidad intelectual, especialmente si el inicio ocurre en los primeros años de vida. El deterioro cognitivo aparece generalmente tras el comienzo de la epilepsia, lo que apunta a la influencia del proceso epiléptico y su etiología sobre el desarrollo cerebral [15].

Son factores de riesgo adicionales para el déficit cognitivo en la infancia:

- la recurrencia de las crisis.
- la etiología estructural o genética subyacente.
- el tratamiento anticrisis utilizado (especialmente en politerapia).
- la presencia de actividad epileptiforme en el EEG [15].

Tabla 37.2. Factores asociados a evolución cognitiva en epilepsia pediátrica.

Factor	Asociación descrita
Inicio antes de 24 meses	Mayor riesgo de deterioro intelectual
Alta frecuencia de crisis	Peor rendimiento cognitivo
Etiología estructural/genética	Mayor afectación global
Politerapia	Mayor impacto cognitivo
Actividad epileptiforme persistente	Riesgo de alteración en atención y memoria
Cirugía precoz con control de crisis	Mejoría cognitiva y emocional

Los principales déficits cognitivos encontrados en los niños con epilepsia incluyen dificultades en velocidad de procesamiento de la información, en habilidades visuoespaciales, sistema atencional, planificación, memoria de trabajo y algunos procesos mnésicos, además de dificultades conductuales. Estos hallazgos pueden traducirse en dificultad en la adquisición de algunas habilidades, así como un bajo rendimiento escolar [16].

No podemos olvidar valorar el estado emocional de los niños que supone también un impacto en su día a día, así como el pronóstico de la evolución de la enfermedad. La aparición de depresión y/o ansiedad pueden repercutir en la calidad de vida de los niños [17].

Plantear la cirugía en edad pediátrica cuanto antes mejora de manera generalizada la cognición, obteniendo mejores puntuaciones en las pruebas administradas tras la cirugía, así como en el estado emocional y en la calidad de vida. La reducción o retirada de medicamentos anticrisis tras una cirugía exitosa puede contribuir adicionalmente a la mejoría cognitiva [18]. Estos datos han favorecido que, en la actualidad, se realicen más cirugías de la epilepsia en edad pediátrica a edades más precoces.

Evidencias	Nivel
Plantear la cirugía de la epilepsia en edad pediátrica mejora el pronóstico cognitivo de los pacientes tras la cirugía, así como su estado emocional y su calidad de vida	III
Los déficits cognitivos en niños con epilepsia son variados y hay que tenerlos en cuenta para la toma de decisiones clínicas	III

Pregunta 37.3.- ¿Cómo afectan los medicamentos anticrisis (MAC) al perfil cognitivo de los pacientes?

Uno de los factores más importantes en pacientes con epilepsia es el control de las crisis mediante tratamiento farmacológico y la elección de los mismos, procurando minimizar los efectos adversos, entre ellos los cognitivos. La correcta elección de los fármacos mejora la calidad de vida del paciente, reduce comorbilidades y, por ende, provoca una reducción de costes sanitarios por el buen control generalizado de la enfermedad [19].

Además del tipo de fármaco elegido, deben valorarse el número de medicamentos utilizados (monoterapia frente a politerapia) y las dosis empleadas, dado que estos factores influyen de forma significativa en el rendimiento cognitivo [19].

En cuanto a los efectos cognitivos de los fármacos anticrisis no es fácil encontrar un consenso sobre los dominios cognitivos que son afectados por cada uno de ellos, puesto que no es el único factor que afecta a la cognición. Actualmente, la evidencia disponible muestra heterogeneidad en los efectos cognitivos de los distintos fármacos anticrisis. Aunque los dominios mayormente afectados suelen circunscribirse a atención/velocidad de procesamiento, lenguaje y memoria, generalmente verbal. En lo que sí hay un claro consenso es en que la cognición empeora con la politerapia [20] (Tabla 37.3).

Tabla 37.3. Impacto cognitivo descrito de algunos medicamentos anticrisis [20].

Fármaco	Dominios potencialmente afectados	Observaciones
Topiramato	Lenguaje, memoria verbal, enlentecimiento	Efecto dosis-dependiente descrito
Ácido valproico	Atención, enlentecimiento cognitivo	Impacto variable
Carbamazepina	Memoria verbal, lenguaje	Asociado a enlentecimiento leve
Zonisamida	Lenguaje	Evidencia observacional
Oxcarbazepina	Denominación	Datos limitados
Lacosamida	Denominación	Datos limitados

El cenobamato ha mostrado un perfil favorable respecto a la cognición y el estado de ánimo, con una repercusión positiva en la calidad de vida de los pacientes [21], si bien la evidencia aún es limitada y procede de estudios exploratorios.

En conjunto, el impacto cognitivo del tratamiento farmacológico es multifactorial y debe valorarse de forma individualizada en el contexto clínico de cada paciente.

Evidencias	Nivel
Revisiones clínicas recientes coinciden en que la politerapia se asocia a mayor riesgo de deterioro cognitivo que la monoterapia	III
Es importante tener en cuenta todos los factores que forman parte del pronóstico cognitivo de los pacientes con epilepsia, razón por la cual hay una gran heterogeneidad en el perfil cognitivo de los fármacos	III

Pregunta 37.4.- ¿Cuáles son las mejores herramientas de evaluación neuropsicológica para epilepsia y cómo se integran en la práctica clínica?

En la actualidad no hay un consenso universal sobre una batería específica de pruebas neuropsicológicas para valorar a los pacientes con epilepsia, sino recomendaciones o revisiones sistemáticas que aúnan las pruebas más comunes utilizadas en los diferentes estudios [22,23].

Hoy en día, contamos con guías de práctica clínica de neuropsicología en epilepsia, en función del contexto: quirúrgico o no, basado en consejo de expertos. En estas publicaciones, se indica cuáles son las herramientas más empleadas, así como las funciones a evaluar, siguiendo un protocolo basado en la evidencia científica [1,2].

Hay que tener en cuenta que la valoración neuropsicológica debe ser extensa, explorando todos los dominios cognitivos: sistema mnésico, lenguaje, funciones ejecutivas, visuopercepción, sistema atencional, y estado de ánimo: depresión y ansiedad y calidad de vida.

En España, el Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (ediciones 2019 y revisión 2023) propone una batería orientativa (Tabla 37.4):

Tabla 37.4. Dominios y herramientas recomendadas en evaluación neuropsicológica en epilepsia.

Dominio	Instrumentos habitualmente utilizados	Contexto clínico
Inteligencia global	WAIS-III/IV	Evaluación basal y seguimiento
Memoria verbal y visual	WMS-III/IV, RAVLT, ROCF	Seguimiento y prequirúrgico
Atención y velocidad de procesamiento	Dígitos, Trail Making Test A	Seguimiento
Funciones ejecutivas	Trail Making Test B, fluencias verbales	Seguimiento y prequirúrgico
Lenguaje	Boston Naming Test, fluencias	Especialmente relevante en ELT
Estado de ánimo	Inventario de Depresión de Beck	Seguimiento
Calidad de vida	QOLIE	Seguimiento y evaluación de impacto terapéutico

Estas recomendaciones son coherentes con propuestas internacionales [1,2,22,23].

Además, actualmente, se encuentra publicado un protocolo de evaluación neuropsicológica en cirugía de la epilepsia en población adulta [24], que estructura la exploración según dominios y objetivos clínicos.

En conjunto, la evaluación neuropsicológica en epilepsia debe ser amplia, estructurada y adaptada al contexto clínico, priorizando pruebas validadas en la población local y con formas paralelas cuando se prevea seguimiento longitudinal.

Evidencias	Nivel
Protocolos estructurados publicados en cirugía de epilepsia aportan modelos organizativos de evaluación sistemática	III
Informes de grupos de trabajo internacionales de la ILAE establecen las indicaciones y dominios mínimos recomendados en evaluación neuropsicológica rutinaria y prequirúrgica	IV

Pregunta 37.5.- ¿Cuáles son las funciones de la evaluación neuropsicológica en la valoración prequirúrgica de los candidatos a cirugía de la epilepsia?

El objetivo de la cirugía de la epilepsia es la reducción, supresión o mejora sostenida de las crisis, preservando o mejorando las capacidades funcionales, el estado de ánimo y el comportamiento de los pacientes [2], con el fin último de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. Para garantizar dicho objetivo, se debe contar con la evaluación neuropsicológica basal.

Según el Informe de la Comisión de Métodos Diagnósticos del Grupo de Trabajo de Neuropsicología de la ILAE (2017-2021) [2], una evaluación prequirúrgica experta tiene cuatro funciones primordiales:

1. Proporcionar una evaluación de referencia para la comparación de resultados postoperatorios. Debe incluir la valoración sistemática de atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y visopercepción mediante pruebas estandarizadas, así como medidas formales del estado de ánimo y calidad de vida. Se recomienda integrar tanto la información del paciente como la de un familiar cercano para una mejor contextualización funcional.
2. Colaborar en la lateralización o localización de las crisis, teniendo en cuenta que la etiología de los problemas cognitivos y conductuales es multifactorial. Por una parte, hay factores normalmente estables (lesiones estructurales, congénitas o adquiridas) y por otra hay factores dinámicos (crisis, descargas interictales, trastornos del sueño, las comorbilidades psiquiátricas y tratamiento farmacológico) y los tratamientos farmacológicos. Todo puede influir en el rendimiento.
3. Estimar el riesgo cognitivo, incluido el mnésico y las consecuencias psicosociales. El riesgo cognitivo es la morbilidad más común asociada a la cirugía, por tanto, la evaluación neuropsicológica es obligatoria y debe formar parte del estudio prequirúrgico del paciente. Para ello se usan test neuropsicológicos estandarizados “de lápiz y papel” y resonancia magnética funcional, que ha sustituido al Test de Wada, en la lateralización del lenguaje y la memoria [2,25]. El Test de Wada ha quedado reducido para casos seleccionados, como pacientes con afectación bilateral de memoria o resultados no concluyentes en resonancia funcional o pruebas neuropsicológicas [25,26].
4. Proporcionar información y educación neuropsicológica al paciente y su familia, contribuyendo al proceso de toma de decisiones quirúrgico que es complejo. Se darán a conocer los resultados de la evaluación y explicar la etiología de los hallazgos cognitivos y conductuales, estimar los riesgos asociados a la intervención, detectar expectativas poco realistas sobre las posibles mejoras en el funcionamiento psicosocial y psiquiátrico, explicando cuáles son las posibilidades de cambio y cuáles son los riesgos asociados de no llevar a cabo la intervención (por ejemplo, deterioro cognitivo, accidentes, SUDEP, etc.). Además, en los casos en los que hay un alto riesgo de deterioro postoperatorio cognitivo se puede realizar una rehabilitación cognitiva, denominada prehabilitación, orientada a establecer rutinas y estrategias cognitivas compensatorias.

Evidencias	Nivel
La evaluación neuropsicológica prequirúrgica en cirugía de la epilepsia es esencial para caracterizar la función cognitiva, ayudar a la lateralización de las crisis, predecir riesgos cognitivos y orientar en la toma de decisiones	III
Revisiones comparativas entre Test de Wada y resonancia magnética funcional respaldan la sustitución progresiva del primero en muchos centros	III

Pregunta 37.6.- ¿Es necesaria la valoración neuropsicológica postquirúrgica para contribuir a la evaluación de los resultados de la cirugía de la epilepsia?

La evaluación neuropsicológica postoperatoria es un componente fundamental en la cirugía de la epilepsia ya que permite describir y cuantificar el impacto de la intervención sobre la función cognitiva y emocional del paciente. Dado que el deterioro cognitivo es una de las secuelas más significativas de este procedimiento, se recomienda que la evaluación postoperatoria sea exhaustiva y contemple los mismos dominios cognitivos y conductuales evaluados en la fase prequirúrgica, utilizando, cuando sea posible, instrumentos equivalentes o formas paralelas para minimizar efectos de aprendizaje [2].

Algunos estudios han descrito mejoras cognitivas en pacientes con control de crisis postquirúrgico, mientras que otros no han encontrado esta asociación clara o se ha dado un mayor deterioro cognitivo en quienes continúan con las crisis tras la cirugía [29].

Entre los factores que pueden influir en la evolución cognitiva postoperatoria se incluyen:

- edad en el momento de la cirugía.
- duración de la epilepsia.
- frecuencia de crisis.
- tipo de crisis (incluyendo crisis focales a bilaterales tónico-clónicas).
- número de medicamentos anticrisis.
- hemisferio intervenido.
- integridad hipocampal y extensión de la resección.
- reserva cognitiva y nivel socioeducativo [27,28].
- aparición de trastornos psiquiátricos de novo, especialmente ansiedad y depresión.

Es importante elegir bien el momento de la evaluación postoperatoria, se recomienda esperar al menos seis meses tras la intervención para evitar la influencia de efectos agudos postquirúrgicos, habiendo una estabilización de los efectos cognitivos al año, siendo también conocida la posibilidad de mejoría en algunos dominios cognitivos pasado un año tras la intervención. Por tanto, se recomienda una evaluación postoperatoria en 6 y 12 meses después de la cirugía [2].

Con los datos recabados en esta evaluación se puede llevar a cabo un programa de rehabilitación neuropsicológica individualizado, que aborde los déficits cognitivos, emocionales y funcionales del paciente para favorecer su reintegración social y mejorar su calidad de vida.

Evidencia	Nivel
La evaluación neuropsicológica postquirúrgica en cirugía de la epilepsia es necesaria para cuantificar cuál es el impacto en el estado cognitivo, emocional y de calidad de vida del paciente	III

Pregunta 37.7.- ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta en la evaluación neuropsicológica en niños en cirugía de la epilepsia?

La evaluación neuropsicológica en edad pediátrica presenta desafíos específicos debido al efecto diferenciador de la edad en un cerebro en desarrollo, en el cual impacta la epilepsia y/o la cirugía. Esto conlleva una afectación específica de procesos cognitivos-conductuales que variará en base al momento evolutivo de cada niño [2].

Debido al impacto de las crisis en el desarrollo de las estructuras cerebrales, se puede dar una representación atípica de las funciones cerebrales [39], por lo que el perfil cognitivo infantil, en general, no suele tener valor localizador y no siempre es lateralizador.

En niños pequeños (hasta los 3 años) o que tengan un retraso significativo del desarrollo, la evaluación deberá incluir inventarios de desarrollo (lenguaje y motricidad, función adaptativa) además de la exploración de dominios cognitivos específicos cuando la edad y el nivel madurativo lo permitan.

Una limitación frecuente en esta población es la disponibilidad de pruebas baremadas para amplios rangos de edad, desde edad temprana hasta la adolescencia, lo que dificulta la comparación de resultados en diferentes momentos evolutivos. No por ello, debe dejar de hacerse el seguimiento neuropsicológico de los pacientes pediátricos, porque el impacto de la cirugía sobre el comportamiento y el desarrollo no siempre es evidente de inmediato.

La edad temprana en el momento de la cirugía se asocia con mejores resultados cognitivos y conductuales, incluyendo mejoras en el CI en niños operados frente a no operados [30], mientras que una mayor duración de la epilepsia correlaciona negativamente con el desarrollo y el comportamiento [14-15].

En consecuencia, la evaluación neuropsicológica pediátrica debe adaptarse al momento evolutivo del niño, considerar la plasticidad cerebral y formar parte del seguimiento longitudinal tras cirugía.

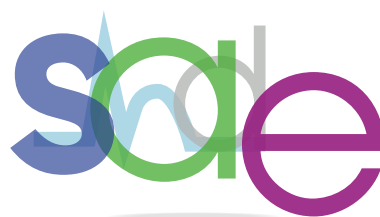
Evidencias	Nivel
El consenso internacional de la ILAE subraya la necesidad de adaptar la evaluación neuropsicológica al contexto pediátrico y a la plasticidad cerebral	IV
La cirugía a edades tempranas se asocia con mejores resultados neuropsicológicos	III
Estudios observacionales señalan que mayor duración de la epilepsia se asocia a peor desarrollo cognitivo y conductual	III

Recomendaciones	Grado
Realizar evaluación neuropsicológica estructurada en pacientes con epilepsias focales (especialmente del lóbulo temporal y frontal) cuando exista impacto funcional, sospecha de deterioro o decisiones terapéuticas relevantes	B
Considerar evaluación neuropsicológica precoz en epilepsia pediátrica, especialmente en casos de inicio temprano, alta frecuencia de crisis o dificultades escolares/emocionales	B
Integrar el perfil cognitivo basal en la toma de decisiones farmacológicas, priorizando monoterapia cuando sea posible y monitorizando cambios cognitivos tras modificaciones terapéuticas	B
Incluir sistemáticamente evaluación del estado de ánimo (ansiedad y depresión) y calidad de vida en la valoración neuropsicológica de pacientes con epilepsia	B
Incorporar la evaluación neuropsicológica como parte obligatoria del estudio prequirúrgico en cirugía de epilepsia, con estimación explícita del riesgo cognitivo postoperatorio	B
Realizar evaluación neuropsicológica postquirúrgica estructurada, idealmente a los 6 y 12 meses, para cuantificar cambios cognitivos y orientar rehabilitación individualizada	B
Adaptar la evaluación neuropsicológica pediátrica al nivel evolutivo del niño y realizar seguimiento longitudinal tras cirugía, considerando la plasticidad cerebral y el momento evolutivo	B
Diseñar protocolos de exploración neuropsicológica que incluyan memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, atención, velocidad de procesamiento, estado emocional y calidad de vida, utilizando pruebas validadas en la población local	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):674-81. doi:10.1111/epi.12962.
2. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Executive summary of the report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017-2021. *Epilepsia*. 2019 Sep;60(9):1794-1796. doi:10.1111/epi.16309.
3. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol*. 2018 Feb;18(1):43-48. doi:10.1136/practneurol-2017-001827.
4. Hwang G, Dabbs K, Conant L, et al. Cognitive slowing and its underlying neurobiology in temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 2019;117:41-52. doi:10.1016/j.cortex.2019.02.022.
5. Reyes A, Kaestner E, Bahrami N, et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e1957-e1968. doi:10.1212/WNL.00000000000007370.
6. Reyes A, Kaestner E, Ferguson L, et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy utilizing data-and clinically driven approaches: Moving toward a new taxonomy. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1211-1220. doi:10.1111/epi.16528.
7. Elverman KH, Resch ZJ, Quasney EE, et al. Temporal lobe epilepsy is associated with distinct cognitive phenotypes. *Epilepsy Behav*. 2019;96:61-68. doi:10.1016/j.yebeh.2019.04.015.
8. Bingaman N, Ferguson L, Thompson N, et al. The relationship between mood and anxiety and cognitive phenotypes in adults with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2023;64(12):3331-3341. doi:10.1111/epi.17795.
9. Giovagnoli AR, Tallarita GM, Parente A, et al. The understanding of mental states and the cognitive phenotype of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2020 Apr;61(4):747-757. doi:10.1111/epi.16457.
10. Arrotta K, Reyes A, Kaestner E, et al. Cognitive phenotypes in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(7):1671-1681. doi:10.1111/epi.17260.
11. Arrotta K, Swanson SJ, Janeczek JK, et al. Application of the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy (IC-CoDE) to frontal lobe epilepsy using multicenter data. *Epilepsy Behav*. 2023;148:109471. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109471.
12. Javurkova A, Zivnustka M, Brezinova T, et al. Neurocognitive profile in patients with idiopathic generalized epilepsies: Differences between patients, their biological siblings, and healthy controls. *Epilepsy Behav*. 2023;142:109204. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109204.
13. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, et al. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;89:99-104. doi:10.1016/j.yebeh.2018.10.007.
14. Auvin S. Paediatric epilepsy and cognition. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(12):1444-1452. doi:10.1111/dmcn.15337.
15. Sorg AL, von Kries R, Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *J Neurol*. 2022;269(7):3789-3799. doi:10.1007/s00415-022-11008-y.
16. Reuner G, Kadish NE, Doering JH, et al. Attention and executive functions in the early course of pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;60:42-49. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.011.
17. Holmes GL. Drug Treatment of Epilepsy Neuropsychiatric Comorbidities in Children. *Paediatr Drugs*. 2021;23(1):55-73. doi:10.1007/s40272-020-00428-w.

18. Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, et al. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2015;78(1):104-114. doi:10.1002/ana.24427.
19. Quon RJ, Mazanec MT, Schmidt SS, et al. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy Behav*. 2020;104(Pt A):106906. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106906.
20. Dusanter C, Houot M, Mere M, et al. Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurol*. 2023;30(12):3692-3702. doi:10.1111/ene.16050.
21. Serrano-Castro PJ, Ramírez-García T, Cabezudo-García P, et al. Effect of Cenobamate on Cognition in Patients with Drug-Resistant Epilepsy with Focal Onset Seizures: An Exploratory Study. *CNS Drugs*. 2024;38(2):141-151. doi:10.1007/s40263-024-01063-6.
22. Kanner AM, Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, et al. Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. *Seizure*. 2020 Dec;83:216-222. doi:10.1016/j.seizure.2020.10.009.
23. Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Kanner AM, et al. Cognitive disorders in epilepsy II: Clinical targets, indications and selection of test instruments. *Seizure*. 2020;83:223-231. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.031.
24. Marín-Romero B, Tirapu-Ustárroz J, Chiofalo MF. Protocolo de evaluación neuropsicológica para adultos en cirugía de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2020 May 1;70(9):341-347. doi:10.33588/rn.7009.2019441.
25. Massot-Tarrús A, White K, Mirsattari SM. Comparing the Wada Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Memory in Temporal Lobe Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 May 1;19(6):31. doi:10.1007/s11910-019-0945-8.
26. Bruzsa AK, Walther K, Kasper BS, et al. WADA test for postoperative memory prediction in left TLE. Is it still useful in the 21st century? *Clin Neurol Neurosurg*. 2023 Feb;225:107580. doi:10.1016/j.clineuro.2022.107580.
27. Baggio M, Danieli A, Crescentini C, et al. Neuropsychological Functioning in Bilateral versus Unilateral Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Sci*. 2023;13(11):1526. doi:10.3390/brainsci13111526.
28. Cano-López I, Vázquez-Costa JF, Gutiérrez A, et al. La reserva cognitiva como factor modulador del impacto de la cirugía sobre la memoria visual y la denominación en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*. 2021 Oct 16;73(8):267-274. doi:10.33588/rn.7308.2021109.
29. Ljunggren S, Andersson-Roswall L, Imberg H, et al. Predicting verbal memory decline following temporal lobe resection for epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2019 Nov;140(5):312-319. doi:10.1111/ane.13146.
30. Sibilia V, Barba C, Metitieri T, et al. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children: A controlled longitudinal study. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug;73:23-30. doi:10.1016/j.yebeh.2017.03.001.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

38

Abordaje multidisciplinar, papel de la enfermería, educación y apoyo a pacientes y familias

AUTORAS:

- *María Palanca Cámara*
- *Arantxa Cortés Amador*

REVISORAS:

- *Rocío Vallejo Expósito*
- *Rocío Calvo Medina*

Pregunta 38.1.- ¿Qué es una enfermera especialista en epilepsia?

El desarrollo de la Enfermera Especialista en Epilepsia (Epilepsy Specialist Nurse, ESN) en Europa se inició en 1988 en el Reino Unido [1,2]. Diversos estudios cualitativos muestran que la ESN tiene un impacto positivo tanto en las personas con epilepsia (PE) como en sus familias y cuidadores, especialmente en el ámbito comunitario, mejorando la satisfacción con la atención, facilitando la navegación por el sistema sanitario y ofreciendo cuidados especializados de mayor calidad en comparación con modelos sin especialización [1,3–5].

En España, estudios cualitativos en los que han participado profesionales, pacientes y cuidadores señalan que el desarrollo e implantación del rol de la ESN es todavía heterogéneo. Persisten barreras organizativas y formativas, como la escasez de profesionales con formación específica, la desigual disponibilidad de recursos y la ausencia de una acreditación formal en epilepsia en nuestro país [6].

La ESN se integra en equipos multidisciplinarios junto a otros profesionales sanitarios, contribuyendo a mejorar la atención global a las PE [1]. Su formación incorpora además un enfoque investigador, participando en proyectos locales y nacionales que amplían el conocimiento específico en epilepsia y contribuyen a la mejora continua de la práctica clínica [2,7].

Se trata de una profesional de enfermería con formación específica y experiencia clínica en epilepsia, capacitada para trabajar de forma autónoma con las PE [7]. Sus cuidados se centran en la persona y se orientan a fomentar la autonomía, el autocuidado y el empoderamiento en salud, actuando como figura de referencia accesible [1,2,8–12]. Entre sus funciones se incluyen la atención durante las crisis epilépticas, el acompañamiento en las modificaciones terapéuticas para mejorar la adherencia, la identificación de hallazgos relevantes en pruebas complementarias solicitadas por el médico y la coordinación de cuidados en los distintos niveles asistenciales, desde la atención primaria a la especializada y la urgencia hospitalaria [3,4].

La participación de la ESN en la elaboración y aplicación de protocolos estandarizados basados en la evidencia se asocia a una mayor calidad percibida y satisfacción con los cuidados por parte de las PE y sus familias [3]. El contacto continuado y cercano favorece además el establecimiento de vínculos de confianza que permiten identificar factores psicosociales relevantes que influyen en la calidad de vida y contribuir a su bienestar psicológico desde la perspectiva del cuidado [4].

El apoyo psicosocial abarca ámbitos como la vivencia de la epilepsia, el estigma, las relaciones de pareja, el entorno familiar, el empleo, los cuidados paliativos, el duelo y las comorbilidades de salud mental, incluyendo depresión, ansiedad, estrés o ideación suicida [4]. Esta labor se desarrolla en los ámbitos sanitario (primaria y hospitalaria), educativo y laboral, y se dirige no solo a las PE y sus cuidadores, sino también de forma transversal a otros profesionales implicados, como docentes, fisioterapeutas y personal sanitario [2-4,10,13]. Cuando la educación en salud es proporcionada por la ESN, se ha descrito una mayor satisfacción tanto en población pediátrica como adulta y en sus familias o cuidadores [8,9,11,14].

Evidencias	Nivel
La ESN forma parte del equipo multidisciplinar proporcionando cuidados especializados, educación en salud y apoyo psicosocial a las personas con epilepsia y sus cuidadores	IV
La ESN se asocia a mejor coordinación asistencial, educación terapéutica y apoyo psicosocial percibidos por pacientes y cuidadores	III
En España persisten barreras para la implantación homogénea del rol	III

Pregunta 38.2.- ¿Cuáles son las áreas a desarrollar por la enfermera especialista en epilepsia?

Las ESN desempeñan funciones complejas y multidisciplinarias, en ocasiones propias, en otras colaborativas con otros profesionales del equipo multidisciplinar, encaminadas al cuidado de la salud tanto de las PE como sus cuidadores, descritas en estudios observacionales [2].

Los cuidados se proporcionan de forma holística a lo largo de todo el proceso, incorporando el estilo de vida, los aspectos fisiológicos, el diagnóstico y el tratamiento [2].

Las diferentes facetas que debe desarrollar una ESN son [2]:

- Formación teórica específica en epilepsia y práctica clínica, con al menos 5 años de experiencia en atención a PE.
- Proporcionar cuidados integrales y holísticos a las PE y sus cuidadores, garantizando cuidados clínicos de calidad basados en la evidencia y la continuidad asistencial, una correcta educación en salud, así como apoyo y consejo en su proceso de enfermedad.
- Desarrollar un trabajo autónomo, integrada en un equipo multidisciplinar.
- Liderazgo, coordinación y facilitación de la comunicación entre profesionales.
- Gestión organizativa y planificación del recorrido asistencial del paciente.
- Interés por el desarrollo del conocimiento mediante actualización, investigación y divulgación de nuevos avances [4,6].

Evidencia	Nivel
Las áreas de desarrollo de la ESN incluyen formación especializada, autonomía, coordinación, gestión, investigación y divulgación	IV

Pregunta 38.3.- ¿Qué funciones realiza la enfermera especialista en epilepsia en una Unidad de Monitorización de Epilepsia (UME)?

La monitorización con VEEG es una prueba generalmente segura, aunque con riesgos inherentes a la provocación de crisis. Estudios cuantitativos subrayan la necesidad de protocolos claros y estandarizados para el manejo de crisis durante el ingreso, incluyendo exploración ictal, administración de medicación de rescate, actuación ante estatus o clúster de crisis y prevención de caídas [15]. Se recomienda que la ESN esté dedicada de forma específica a la UME y que esta disponga de un espacio delimitado, lo que reduce los tiempos de respuesta. Es imprescindible el consentimiento informado y su registro en la historia clínica. El confort técnico (colocar los electrodos y cables de forma adecuada) y el acompañamiento tanto al paciente como al cuidador son fundamentales, ya que mejoran la percepción de salud [16].

Tabla 38.1. Funciones de la ESN en la UME.

Observación clínica continuada
Garantizar la calidad del registro VEEG y la identificación de patrones relevantes para su comunicación al equipo médico
Actuación protocolizada ante crisis y urgencias
Prevención de riesgos y eventos adversos
Proporcionar confort y acompañamiento al paciente y cuidador, aspecto clave en la experiencia del ingreso [16]
Monitorización cardiorrespiratoria cuando esté disponible [15]

Para mejorar la seguridad se deben implementar, cuando estén disponibles, registros simultáneos de electrocardiografía y saturación de oxígeno [15]. Durante el ingreso en la UME pueden ocurrir eventos cardíacos relacionados con la actividad ictal; su detección precoz y la actuación por parte de la ESN aumentan la seguridad del paciente [15].

En situaciones de personas vulnerables ingresadas en la UME, como pacientes pediátricos o con discapacidad física y/o intelectual, se recomienda que permanezcan acompañados durante la monitorización. Es aconsejable el acompañamiento durante el VEEG, ya que permite que la persona acompañante identifique los signos y síntomas de la crisis y avise mediante la activación de una alarma [15].

Evidencias	Nivel
Las actividades de las ESN dentro de la UME incluyen cuidados integrales de las personas con epilepsia y su entorno	IV
Las funciones de la ESN en UME se orientan a la seguridad del paciente, vigilancia clínica y actuación protocolizada	III

Pregunta 38.4.- ¿Cuáles son los cuidados específicos de las personas ingresadas en la UME con electrodos implantados por estereoelectroencefalografía (SEEG)?

En ocasiones, las personas ingresadas en la UME requieren la implantación de electrodos intracraneales para completar el estudio prequirúrgico de su epilepsia. En estos casos, además de los cuidados ya descritos durante la monitorización con VEEG en la UME, se precisa una vigilancia específica de ciertos aspectos.

Las personas con SEEG requieren vigilancia específica adicional. Según revisiones de la literatura, estos cuidados incluyen [17].

Tabla 38.2. Cuidados específicos realizados por la ESN.

Vigilancia neurológica estrecha
Control y vigilancia de los efectos adversos como dolor, náuseas, hemorragia, infección y desplazamiento de electrodos
Prevención de caídas y complicaciones tromboembólicas del encamamiento
Cuidados de heridas, control de constantes, asistencia durante crisis y supervisión del funcionamiento de los equipos

Evidencias	Nivel
Los cuidados durante la SEEG deben incluir: vigilar y atender el estado neurológico y asistir durante las crisis, controlar las constantes vitales y el manejo del dolor así como asegurar un registro de calidad	IV

Pregunta 38.5.- ¿Qué apoyos educativos necesita la persona con epilepsia?

La enfermería ocupa una posición clave en la educación terapéutica, tanto estructurada como a pie de cama, ya que, mediante la valoración de enfermería conoce sus necesidades y disposición para aprender, a la vez que consensua los objetivos con la persona y su entorno, en función de estas necesidades detectadas para unos hábitos de salud más adecuados [2,8-10,14].

El objetivo es mejorar el conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento, prevenir lesiones, abordar riesgos (alcohol, conducción, salud reproductiva), fomentar el autocuidado y reducir la dependencia del sistema sanitario [2,8,14,18-20].

Una revisión sistemática actualizada sobre la educación, y metaanálisis recientes, indican que la ESN desarrolla un papel clave en materia de programas de educación con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las PE [8,10,20]. De especial relevancia, una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicada en 2025 demuestra que las intervenciones lideradas por enfermería se asocian a mejoras significativas en la calidad de vida, el manejo farmacológico y la coste-efectividad del cuidado en personas con epilepsia [25].

Se trata de intervenciones formativas de participación activa, tanto por parte de los profesionales como de las PE y familiares, permitiéndoles desarrollar con eficacia su alfabetización en salud [9,21,18].

Existe una amplia gama de recursos ya integrados en la práctica habitual para fomentarla, como son los talleres, las entrevistas personales y las reuniones de debate grupales (de formación y refuerzo), además de recursos por escrito (folletos y libros) que complementen la formación [8].

En la era actual, el uso de equipos electrónicos forma parte de la vida cotidiana, y por ello, se han convertido en una buena estrategia de comunicación, divulgación y enseñanza. La utilización de formatos multimedia, como son los vídeos, páginas web o las aplicaciones de salud electrónica para teléfonos inteligentes, pueden servir como material de apoyo tanto a profesionales como PE y cuidadores, en materia de autocuidado, al mismo tiempo que permite evaluar y reforzar los conocimientos [8,18].

La educación en línea parece resultar una herramienta tan efectiva como los recursos tradicionales, tanto en situaciones complejas en las que la educación presencial debe posponerse durante mucho tiempo y como en intervenciones educativas de seguimiento y refuerzo de los conocimientos adquiridos, según ensayos aleatorizados [22]. Son instrumentos que brindan a los pacientes una mayor flexibilidad en términos de asistencia y programación [8].

Existe otro complemento tecnológico muy valioso: la telesalud. El intercambio de correos electrónicos, la atención telefónica, la videoconferencia (programas individuales o grupales) y las redes sociales pueden facilitar la comunicación, atendiendo a la variedad de contextos de educación en salud, con características más o menos limitantes [4,19].

No obstante, las revisiones actuales sugieren que la investigación sobre la eficacia y adecuación de la tecnología, y las formas óptimas de implementarla continúan en revisión constante [8,18].

Evidencias	Nivel
Los programas educativos liderados por enfermería mejoran calidad de vida, manejo farmacológico y eficiencia del cuidado	I
La ESN desarrolla programas educativos para las personas con epilepsia (tanto pediátricos como adultos) y sus cuidadores, además del resto de profesionales del ámbito sanitario, escolar y laboral	II
Las herramientas educativas tradicionales y digitales mejoran el conocimiento y el autocuidado	II

Pregunta 38.6.- ¿Cuál es la implicación de la enfermera especializada en epilepsia según las etapas de la vida?

Un estudio cualitativo centrado en la perspectiva de la persona con epilepsia señala que la práctica clínica debe constituir un entorno facilitador que permita desarrollar un marco de empoderamiento en la persona con epilepsia (PE) adulta, y que vaya más allá de la atención exclusivamente médica [23]. El objetivo es que la PE adulta adquiera herramientas que le permitan desarrollar su propio proyecto de vida. Esto se traduce en la percepción de llevar una vida saludable —desde su propia concepción de bienestar— y en la capacidad de desenvolverse en las distintas esferas de la vida de acuerdo con sus capacidades, incluyendo las relaciones interpersonales, el ámbito laboral y su participación social [23].

En el ámbito pediátrico, la epilepsia plantea desafíos específicos que varían a lo largo del desarrollo del niño [11]. El cuidado de un niño con epilepsia puede conllevar un impacto significativo en los cuidadores, afectando al empleo, la situación económica, el descanso y la salud mental [12].

Asimismo, los cuidadores expresan necesidades relacionadas tanto con una mejor comprensión de la enfermedad como con un apoyo continuado para el manejo de la epilepsia, así como soporte desde los ámbitos educativo y emocional [12].

A medida que la PE pediátrica crece, sus características y necesidades cambian progresivamente, incrementándose su grado de autonomía. En este contexto, la Enfermera Especialista en Epilepsia (ESN) desempeña un papel fundamental como figura de apoyo en el proceso de transición desde los servicios pediátricos a los de adultos, un cambio que suele vivirse como especialmente complejo para las familias [4]. La adolescencia se asocia a niveles más bajos de calidad de vida en comparación con otras etapas, en relación con el contexto de la enfermedad [22]. Durante este periodo, los adolescentes requieren asesoramiento específico sobre dificultades escolares y de aprendizaje, relaciones con iguales y dinámica familiar. De este modo, el entorno escolar y los padres necesitan un apoyo coordinado junto a los profesionales sanitarios para acompañar al adolescente en una etapa vital caracterizada por múltiples cambios, como ajustes en la medicación, aumento del estrés, alteraciones del sueño, exigencias académicas y la aparición de conductas de riesgo, incluyendo consumo de alcohol u otras sustancias [2,13,22,24].

Evidencias	Nivel
Las necesidades en educación sobre epilepsia varían según la etapa vital y las situación de la persona con epilepsia	IV
El objetivo de la educación en salud en la etapa pediátrica es que el niño llegue a la etapa adulta siendo capaz de llevar una vida saludable y poder desenvolverse sin dificultad en las esferas de la vida	IV
El empoderamiento debe ser progresivo y adecuado a la edad del paciente, acompañándolo en la transición a la vida adulta	IV

Pregunta 38.7.- ¿Cuáles son las líneas de futuro de la enfermería dedicada a la epilepsia?

La evidencia disponible indica de forma consistente el valor añadido que supone la figura de la Enfermera Especialista en Epilepsia (ESN) dentro del sistema sanitario. La ESN desempeña un papel fundamental en la provisión de cuidados integrales centrados en la persona, con capacidad para identificar áreas de mejora e implementar cambios en la organización y prestación de los servicios asistenciales [1,4].

En este contexto, resulta esencial definir de manera clara el rol, las funciones y las actividades de la ESN, con el objetivo de adaptarlas a las características y necesidades de cada sistema sanitario y garantizar su adecuada integración en los modelos asistenciales existentes [2].

A pesar del reconocimiento progresivo de su utilidad, continúan desarrollándose investigaciones orientadas a identificar los factores que influyen en la aplicación práctica de este rol. Entre las principales barreras descritas se encuentran las limitaciones en infraestructuras, la inversión insuficiente en iniciativas de atención integrada específicas para la epilepsia y la dificultad para estandarizar y consolidar el desarrollo del rol de la ESN en distintos contextos asistenciales [1,4].

Los estudios con metodología mixta coinciden en señalar la necesidad de mejorar la comprensión, implementación y visibilidad de esta figura profesional. Las líneas futuras de desarrollo deberían contemplar de forma explícita la definición de cualificaciones, competencias específicas y oportunidades de desarrollo profesional, con el fin de armonizar y regular los distintos modelos de desarrollo del rol enfermero especializado en epilepsia [2,4].

Evidencias	Nivel
La actual evidencia científica corrobora la importancia del papel positivo de la ESN en la calidad de la atención y satisfacción de las personas con epilepsia y sus cuidadores	IV
Todavía existen dificultades y escasa inversión para la estandarización del rol de la ESN y la implementación de su modelo de desarrollo	IV

Recomendaciones	Grado
Estandarizar y favorecer la implantación del rol de la ESN en los sistemas sanitarios	R - SAdE
Estandarizar y protocolizar los cuidados y actuaciones de la ESN en las UMEs	R - SAdE
Utilizar los recursos tradicionales y tecnológicos en educación en salud, en función de las necesidades del paciente y su entorno	R - SAdE
Incluir enfermería con formación específica en epilepsia en los equipos multidisciplinares	R - SAdE
Adaptar la educación en epilepsia a cada etapa vital	R - SAdE
Promover educación en epilepsia en ámbitos sanitarios, educativos y laborales	R - SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Higgins A, Murphy R, Downes C, Varley J, Begley C, Elliott N. Factors influencing the implementation of the epilepsy specialist nurse role: using the Consolidation Framework for Implementation Research. *J Clin Nurs*. 2020;29(7-8):1352-1364. doi:10.1111/jocn.15197.
2. Locatelli G, Ausili D, Stubbings V, Di Mauro S, Luciani M. The epilepsy specialist nurse: a mixed-methods case study on the role and activities. *Seizure*. 2021;85:57-63. doi:10.1016/j.seizure.2020.12.018.
3. Rapport F, Hutchinson K, Herkes GK, Bleasel A, Nikpour A, Ryder T, et al. Determining the role and responsibilities of the Australian epilepsy nurse in the management of epilepsy: a study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(1):e043553. doi:10.1136/bmjopen-2020-043553.
4. Hutchinson K, Ryder T, Coleman H, Nullwala R, Herkes G, Bleasel A, et al. Determining the role and responsibilities of the community epilepsy nurse in the management of epilepsy. *J Clin Nurs*. 2023;32(13-14):3730-3745. doi:10.1111/jocn.16487.
5. Fontaine S, Gautier L, Diependaele AS, Hamieh M, Morello R, Guillouët S, et al. Impact of educational actions on the quality of life of patients with epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Res*. 2023;192:107128. doi:10.1016/j.epilepsyres.2023.107128.
6. Poza JJ, Gobbo M, Palanca Cámara M, FEDE, Pérez-Domper P, Aledo-Serrano Á; EPIPASS Group. Key steps and barriers in the journey of patients with epilepsy through the National Healthcare System in Spain: the EPIPASS qualitative study. *Epilepsia Open*. 2024;9(5):1731-1744. doi:10.1002/epi4.12984.
7. Minshall I, Buckels L, Cox P, Jamroze H, Jeyam T, Newman A, et al. UK general practice: continuing to fail in the care of people with epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2021;124:108354. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108354.
8. Coster S, Li Y, Norman IJ. Cochrane reviews of educational and self-management interventions to guide nursing practice: a review. *Int J Nurs Stud*. 2020;110:103698. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103698.
9. Becker DA, Long L, Santilli N, Babrowicz J, Peck EY. Patient, caregiver, and healthcare professional perspectives on seizure control and treatment goals. *Epilepsy Behav*. 2021;117:107816. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107816.
10. National Guideline Alliance (UK). Effectiveness of a nurse specialist in the management of epilepsy: Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr. (NICE Evidence Reviews Collection).
11. Beesley RE, Walton C, Hindley D, Jameson H, Panwar N, Lew AR. Carer evaluations of paediatric epilepsy services with and without epilepsy specialist nurse provision. *Seizure*. 2021;91:174-180. doi:10.1016/j.seizure.2021.06.012.
12. Beesley RE, Lew AR, Hindley D, Jameson H, Panwar N, Walton C. Carer's perceptions of paediatric epilepsy services with and without epilepsy specialist nurses: a thematic analysis. *Seizure*. 2022;103:26-31. doi:10.1016/j.seizure.2022.10.010.
13. Gifford A, Griffiths MJ, Rodie P, Wilmshurst J, Ball J, Dunkley C, et al. Reducing epilepsy diagnostic and treatment gaps: standardized paediatric epilepsy training courses for health care professionals. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66(8):1045-1052. doi:10.1111/dmcn.15864.
14. Ek Hauge NC, Henning O, Nakken KO, Bjørge H. Patient satisfaction with information provided by epilepsy specialist nurses: results of an online survey. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107273. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107273.
15. Nguyen E, Li J, Nguyen DK, Assi EB. Patient safety in Canadian epilepsy monitoring units: a survey of current practices. *Can J Neurol Sci*. 2024;51(2):238-245. doi:10.1017/cjn.2023.297.
16. Egger-Rainer A, Hettegger SM, Feldner R, Arnold S, Bosselmann C, Hamer H, et al. Do all patients in the epilepsy monitoring unit experience the same level of comfort? A quantitative exploratory secondary analysis. *J Adv Nurs*. 2022;78(7):2004-2013. doi:10.1111/jan.15171.

17. Masemer DA, Yu H, Konrad PE, Englot DJ. Stereoelectroencephalography and the role of the nurse. *J Neurosci Nurs.* 2020;52(3):103-105. doi:10.1097/JNN.0000000000000504.
18. Chan HY, Leenen LAM, Wijnen BFM, van der Putten IM, Evers SMAA, Majoie MHM, et al. ZMILE, a multicomponent self-management intervention for adults with epilepsy: rationale and description of the intervention. *Clin Rehabil.* 2021;35(5):629-638. doi:10.1177/0269215520975327.
19. Smith Malm C, Klecki J, Lisovska K, Zelano J. Survey of an online system for information to women with epilepsy of childbearing age and management during pregnancy: a 3-year evaluation. *Epilepsia Open.* 2024;9(2):558-567. doi:10.1002/epi4.12893.
20. Turan FD, Yangöz ŞT. Effect of educational interventions on level of epilepsy knowledge in children with epilepsy and parents: systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2023;32(7-8):1381-1397. doi:10.1111/jocn.16346.
21. Tschamper MK, Wahl AK, Jakobsen R, Larsen MH. Meeting parents' health literacy needs-designing and feasibility testing of a three-step intervention in the childhood epilepsy context. *J Clin Nurs.* 2025;34(11):4479-4498. doi:10.1111/jocn.17652.
22. Sezer HK, Küçükoğlu S, Canbal A. The effectiveness of an individual and family self-management theory-based education program given for adolescents with epilepsy and parents: randomized controlled trial. *J Pediatr Nurs.* 2024;79:171-180. doi:10.1016/j.pedn.2024.08.026.
23. Bogaert B, Petit J. Patient empowerment as capabilities: the perspective of patients with epilepsy at a medical-social center in France. *Epilepsy Behav.* 2021;116:107795. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107795.
24. Terada K, Inoue Y, Nishida T, Mishiro D, Yamano M, Aoyagi T, et al. Nurse teachers' knowledge about epilepsy and communication issues between schools and medical institutions: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Epilepsia Open.* 2020;5(2):220-229. doi:10.1002/epi4.12390.
25. Pushpa, Mamta, Phalswal U, Kalia R. Effectiveness of nurse led intervention on quality of life, cost effectiveness and drug management in patients with epilepsy: systematic review of randomized control trials. *Seizure.* 2025;133:80-87. doi:10.1016/j.seizure.2025.10.006.



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

39 Conducción y aspectos laborales

AUTORAS:

- *Mar Iglesias Espinosa*
- *Violeta Sánchez Sánchez*

REVISOR:

- *Pablo Quiroga Subirana*

Pregunta 39.1.- ¿Las personas con epilepsia tienen un mayor riesgo de accidente de tráfico?

En una revisión publicada en 2012 que incluía estudios realizados entre los años 1994 y 2010, Classen et al concluyeron que el diagnóstico de epilepsia probablemente no incrementaba el riesgo de accidente de tráfico en comparación con controles sanos, aunque sí que la población con epilepsia tenía un mayor riesgo de accidente de tráfico frente a otros grupos de pacientes y eran más propensos a precisar tratamiento cuando eran víctimas de accidentes de tráfico. Además, la cirugía de la epilepsia, los intervalos de tiempo libre de crisis mayores y el ajuste regular de tratamiento anticrisis eran factores protectores frente a los accidentes (1).

Una revisión sistemática más reciente y que incluye 67 artículos publicados entre 1967 y 2018 concluye que el número de pacientes con crisis epilépticas que conducen ha aumentado a lo largo del tiempo sin que esto se haya traducido en un mayor número de accidentes aunque sí que se ha observado que la prevalencia de accidentes es significativamente mayor entre las personas con epilepsia que conducen infringiendo las restricciones frente a aquellos que lo hacen respetándolas (2).

En el año 2021 Lin et al. diseñaron un modelo multivariante en el que establecieron los factores que influyen en el riesgo de accidente en la población con epilepsia, siendo el más importante el llevar un año libre de crisis para reducir este riesgo. Otros factores protectores fueron la presencia de aura y el tener solo crisis nocturnas (3).

Un estudio de cohortes retrospectivas publicado recientemente por Sun et al., demostró un mayor riesgo de padecer lesiones graves y fallecimiento en los conductores con epilepsia involucrados en accidentes de tráfico frente a los conductores que no tenían epilepsia (4).

Por otra parte, según la revisión realizada por Iwamoto et al., la administración aguda de medicamentos anticrisis (MAC) como la carbamazepina puede disminuir la atención, pero no se ha demostrado que el tratamiento crónico con otros MAC (carbamazepina, valproico, lamotrigina y levetiracetam) influya a largo plazo en la habilidad de conducción ni hay estudios epidemiológicos que hayan conseguido vincularlos con la incidencia de accidentes de tráfico (5). Tampoco se ha conseguido demostrar un impacto del tratamiento en el desempeño de la conducción empleando software simuladores (6).

En conclusión, en la bibliografía no queda claramente demostrado que el diagnóstico de epilepsia en sí mismo implique un mayor riesgo de accidente de tráfico. Sin embargo, factores como un mayor intervalo de tiempo libre de crisis disminuyen el riesgo de accidente en población con epilepsia (RR 0.24 [IC 95% 0.19 - 1.44] en periodos libre de crisis de 6 a 12 meses y RR 0.06 [IC 95% 0.01 - 0.41] en periodos libres de crisis mayores a un año frente a la categoría de referencia de ausencia de crisis en los 0 a 3 meses anteriores) (3). El tratamiento con MAC a largo plazo no parece influir en la habilidad para la conducción de vehículos.

Evidencias	Nivel
Un intervalo de tiempo libre de crisis superior a un año disminuye el riesgo de accidente de tráfico en población con epilepsia	II
El tratamiento anticrisis a largo plazo no influye sobre la capacidad de conducción de vehículos.	II

Pregunta 39.2.- ¿Tras haber tenido una primera crisis epiléptica o tras haber recibido un diagnóstico de epilepsia, existe alguna restricción para conducir vehículos?

En primer lugar, hay que matizar que el Reglamento General de Conductores (7) define la epilepsia como *“la presentación de dos o más crisis epilépticas en un plazo menor de 5 años”*, lo que puede diferir de otras definiciones habituales en el ámbito de la neurología. Además, a efectos de permitir la conducción de vehículos, tendrán igual consideración las crisis de origen epiléptico que aquellas que el Reglamento General de Conductores denomina *“crisis convulsivas de otras etiologías”*. Cuando se trate de *“otras pérdidas de conciencia”* la normativa propone evaluar de manera individualizada en función del riesgo de recurrencia y de la exposición al riesgo.

De acuerdo con la legislación (7), se establecen dos grupos de conductores (Tabla 39.1):

- Grupo 1: De manera simplificada, incluiría a conductores de ciclomotores, motocicletas, triciclos de motor, cuatriciclos de motor, turismos, furgonetas y vehículos para personas con movilidad reducida.
- Grupo 2: De manera igualmente simplificada, incluiría a aquellos conductores que requieren el certificado de aptitud profesional (CAP) para poder conducir camiones, minibuses, y autobuses. Además, se equiparan a este grupo los profesionales de la enseñanza de la conducción.

Así, en conductores del grupo 1 (Tabla 39.2), en el caso de una primera crisis epiléptica no provocada o una crisis epiléptica provocada debida a un factor causante identificable, de acuerdo con la legislación española (7), para obtener o prorrogar la licencia de conducción deberá acreditarse mediante un informe neurológico un período libre de crisis de, al menos, seis meses. En el caso de crisis epilépticas repetidas, se exigirá un año libre de crisis. Si las crisis epilépticas ocurrieran solo durante el sueño, se permitirá la conducción si en el último año no hubieran aparecido otro tipo de crisis. En el supuesto de que las crisis no tuvieran influencia sobre la conciencia o sobre la capacidad de actuar, lo que en la práctica es difícil de objetivar, se exigirá que en el último año solo hayan aparecido este tipo de crisis.

Cuando se vaya a suspender un tratamiento anticrisis en conductores del grupo 1, según criterio neurológico, se podrá impedir la conducción desde el inicio de la retirada del tratamiento y durante el plazo de 6 meses tras el cese del mismo.

En conductores del grupo 2 (Tabla 39.2), para obtener o prorrogar la licencia de conducción tras una crisis epiléptica provocada por un factor causante identificable se exigirá un periodo libre de crisis de un año, un informe neurológico que incluya un electroencefalograma (EEG) y se tendrá que realizar una evaluación individual si existieran lesiones estructurales cerebrales. Cuando se trate de una primera crisis no provocada, será necesario un periodo libre de crisis y sin haber recibido tratamiento anticrisis de 5 años aunque si mediante un informe neurológico se acreditase el buen pronóstico podría reducirse este periodo de tiempo. En el caso de crisis epilépticas repetidas, independientemente de que estas pudieran ocurrir sólo durante el sueño, se exigen 10 años de libertad de crisis sin recibir tratamiento. En el supuesto de que las crisis no tuvieran influencia sobre la conciencia o sobre la capacidad de actuar, lo que, al igual que en el grupo 1, es difícil de objetivar en la práctica, se exigirá que en el último año sólo hayan aparecido este tipo de crisis y no se haya recibido tratamiento anticrisis.

En conductores del grupo 2 nunca se admite el tratamiento anticrisis.

Además, con independencia de la circunstancia que motive la restricción para la conducción de vehículos, el paciente con epilepsia que reúna los requisitos para renovar su licencia de conducción la obtendrá por un periodo máximo de uno, dos o cinco años según el caso.

Tabla 39.1.- Vehículos autorizados a conducir según la clase de permiso de conducción (Extraído, resumido y simplificado del Reglamento General de Conductores) (7).

Grupo	Clase de permiso	Vehículos que autoriza a conducir
1	AM	Ciclomotores Vehículos para personas de movilidad reducida
	A1	Motocicletas (cilindrada máxima 125cm ³) Vehículos para personas de movilidad reducida
	A2	Motocicletas
	A	Motocicletas Triciclos de motor
	B	Turismos y furgonetas (masa máxima autorizada que no exceda de 3.500 Kg y no más de ocho pasajeros además del conductor) Triciclos y cuatriciclos de motor Ciclomotores Vehículos para personas de movilidad reducida
	B + E	Vehículo tractor autorizado a conducir por permiso clase B + remolque

Tabla 39.1. (Cont.)

Grupo	Clase de permiso	Vehículos que autoriza a conducir
2*	C1	Camiones pequeños (masa máxima autorizada 7.500 Kg y no más de ocho pasajeros además del conductor)
	C1 + E	Vehículo tractor autorizado a conducir por permiso clase C1 + remolque
	C	Camiones (masa máxima autorizada que exceda de 3.500 Kg y no más de ocho pasajeros además del conductor)
	C + E	Vehículo tractor autorizado a conducir por permiso clase C + remolque
	D1	Minibús (no más de dieciséis pasajeros además del conductor y cuya longitud máxima no exceda de 8 m)
	D1 + E	Vehículo tractor autorizado a conducir por permiso clase D1 + remolque
	D	Autobús (más de ocho pasajeros además del conductor)
	D + E	Vehículo tractor autorizado a conducir por permiso clase D + remolque

* Requiere certificado de aptitud profesional (CAP). Se equiparan a este grupo los profesionales de la enseñanza de la conducción.

Tabla 39.2.- Criterios para obtener o prorrogar la licencia de conducción (Extraído, resumido y simplificado del Reglamento General de Conductores) (7).

Circunstancia	Requisitos	
	Grupo 1	Grupo 2 (profesional)
Crisis epilépticas convulsivas Crisis con pérdida de conciencia	1 año libre de crisis	10 años libre de crisis 10 años sin tratamiento
Crisis convulsivas o con pérdida de consciencia durante el sueño	1 año sólo con estas crisis y sólo durante el sueño	10 años libre de crisis 10 años sin tratamiento
Crisis epilépticas repetidas sin influencia sobre la conciencia o sobre la capacidad de actuar	1 año sólo con este tipo de crisis	1 año sólo con este tipo de crisis 1 año sin tratamiento
Crisis epiléptica provocada debido a un factor causante identificable	6 meses libre de crisis. Informe neurológico	1 año libre de crisis Informe neurológico que incluya valoración electroencefalográfica En caso de lesiones estructurales cerebrales, valorar
Primera crisis epiléptica no provocada	6 meses libre de crisis. Informe neurológico	5 años libre de crisis 5 años sin tratamiento Informe neurológico, si buen pronóstico se puede reducir el periodo libre de crisis exigido
Otras pérdidas de conciencia	Evaluar en función del riesgo de recurrencia y de la exposición al riesgo	Evaluar en función del riesgo de recurrencia y de la exposición al riesgo
Crisis convulsiva o con pérdida de conciencia durante un cambio o retirada de medicación	1 año libre de crisis una vez restablecido el tratamiento anticrisis A criterio neurológico se podrá impedir la conducción hasta 6 meses tras la retirada del tratamiento	No se admite la medicación anticrisis

Evidencias	Nivel
El Reglamento General de Conductores establece requisitos diferenciados para la conducción en epilepsia/crisis convulsivas y distingue entre conductores del grupo 1 y del grupo 2	IV
En el grupo 1 se exige un periodo libre de crisis de al menos 6 meses tras una primera crisis y de 1 año tras crisis repetidas; se contemplan supuestos específicos (solo crisis nocturnas o crisis sin afectación de conciencia/capacidad de actuar) con criterios propios	IV
En el grupo 2 se exigen periodos prolongados de libertad de crisis y sin tratamiento anticrisis (hasta 10 años según el supuesto) y no se admite tratamiento anticrisis durante la vigencia del permiso	IV
La normativa permite restringir temporalmente la conducción durante la retirada del tratamiento anticrisis y los 6 meses posteriores al cese, según criterio neurológico	IV

Pregunta 39.3.- ¿Qué información debe contener el informe neurológico de un paciente con epilepsia para la conducción de vehículos desde la perspectiva legal?

Los pacientes con epilepsia que deseen obtener o prorrogar una licencia de conducción de grupo 1 o grupo 2 tienen diferentes requerimientos, pero ambos precisan un informe neurológico en el que conste información actualizada acerca de su enfermedad y su tratamiento o ausencia de él. Debe documentarse específicamente el diagnóstico, el tipo de crisis (especificando particularmente si solo ocurren durante el sueño, y si podrían interferir con la conducción) y su frecuencia.

Para el grupo 1, además, se ha de precisar el tratamiento y en relación a éste su cumplimiento, más los posibles efectos secundarios que potencialmente puedan interferir con la conducción.

En cambio, para el grupo 2, al no poder obtener o prorrogar permiso mientras reciban tratamiento, se requiere documentar la posible patología cerebral estructural asociada y los hallazgos electroencefalográficos (en algunos casos se exige ausencia de actividad epiléptica en el EEG) (7).

Legalmente, en España no se requiere del profesional sanitario declarar el diagnóstico de epilepsia a las autoridades, a fin de preservar una relación médico-paciente honesta y de confianza. Sin embargo, es recomendable incluir en el informe de forma explícita que se le han transmitido al paciente las recomendaciones legales acerca de las limitaciones en la conducción que acarrea su diagnóstico, incluso solicitando su firma. Conviene advertir de las implicaciones legales de conducir fuera de estas limitaciones, tanto en conducción habitual como en caso de accidente (8).

Evidencias	Nivel
Para obtener o prorrogar el permiso de conducción, la normativa exige un informe neurológico actualizado que incluya diagnóstico, tipo y frecuencia de crisis y periodo libre de crisis (grupos 1 y 2)	IV
En el grupo 1, el informe debe detallar el tratamiento anticrisis, el grado de cumplimiento y los posibles efectos adversos que puedan interferir con la conducción	IV
En el grupo 2, el informe debe detallar la posible patología estructural asociada y los hallazgos electroencefalográficos y el electroencefalograma (EEG), cuando proceda	IV
No existe obligación legal de notificación a la autoridad; se recomienda documentar en el informe que el paciente ha sido informado de las limitaciones legales para la conducción	IV

Pregunta 39.4.- ¿Puede un paciente con epilepsia manejar armas?

De manera general, la legislación española en el Reglamento de Armas (9) establece que “en ningún caso podrán tener ni usar armas, ni ser titulares de las licencias o autorizaciones correspondientes, las personas cuyas condiciones psicofísicas les impidan su utilización”.

De manera más específica, la “epilepsia” consta en el listado de enfermedades no admitidas de acuerdo con la normativa que regula la acreditación de la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada (10). Dicha normativa no hace alusión al control de las crisis epilépticas que se haya podido conseguir ni distingue la “epilepsia” como antecedente personal del paciente de la “epilepsia” como diagnóstico activo por lo que entendemos que, en el caso de epilepsias típicamente edad-dependientes, queda a la interpretación del médico habilitado en centros de reconocimiento específicos para este cometido el considerar si el paciente reúne o no la aptitud psicofísica para la titularidad y el uso de armas.

Evidencias	Nivel
El Reglamento de Armas y la normativa de aptitud psicofísica para licencias de armas y seguridad privada contemplan la epilepsia como condición no admitida para acreditar la aptitud psicofísica necesaria	IV
La valoración final corresponde a los centros de reconocimiento habilitados, de acuerdo con la normativa vigente.	IV

Pregunta 39.5.- ¿Afecta su diagnóstico a la situación laboral de las personas con epilepsia?

Las personas con epilepsia suelen experimentar tasas de desempleo más altas que la población general, de forma variable según el país (11). Es de destacar que particularmente cuando la enfermedad comienza en la infancia o la adolescencia se asocia a peor nivel de estudios y más desempleo que los controles, contribuyendo al estigma y baja calidad de vida en las personas con epilepsia, como muestra un reciente estudio de casos y controles en Dinamarca (N:15329; Diagnóstico 0-5 años OR 2.09 (IC 1.83-2.38) Diagnóstico 6-18 años OR 2.16 IC 95% 2.01- 2.33 (12).

Estudios observacionales recientes en distintos medios indican que a pesar de que en muchos casos las personas con epilepsia podrían continuar con su ocupación con o sin adaptaciones es frecuente que se retiren sin que se realicen dichas adaptaciones o se les reubique o reeduce (estudio de cohortes multicéntrico en Alemania N:456 (13), a veces abandonando de forma voluntaria por percibir que la epilepsia interfiere con ellos (encuesta retrospectiva en Japón N:172) (14). Como factor protector frente al desempleo se ha identificado la ausencia de crisis (11), mientras que como factores de riesgo se han identificado la presencia de epilepsia focal refractaria (15) y en general las crisis refractarias, la politerapia y el bajo nivel educativo (11).

Evidencias	Nivel
Las personas con epilepsia suelen tener mayor tasa de desempleo y menor nivel educativo que la población general, sobre todo si el inicio es en la infancia y/o adolescencia	II
La alta frecuencia de crisis y la politerapia se asocian a desempleo	II

Pregunta 39.6.- ¿Existen profesiones restringidas para las personas con epilepsia?

La legislación española ampara a las personas con epilepsia de la discriminación laboral en términos de empleabilidad (16). Sin embargo, teniendo en consideración el riesgo que la presencia de esta patología puede conllevar para el empleado u otras personas, la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (17) y las normativas específicas de ciertas profesiones indican qué actividades laborales no pueden realizarse o han de modificarse con un diagnóstico de epilepsia.

Así, algunas profesiones podrían requerir adaptaciones por parte del empleador para evitar situaciones de riesgo, otras no serían recomendables (por ejemplo trabajos que incluyan uso de maquinaria pesada, sustancias tóxicas, trabajo en alturas, circuitos eléctricos abiertos, altas temperaturas, ambiente hiperbárico y trabajo nocturno) y en otras el diagnóstico de epilepsia sería motivo de exclusión.

En caso de epilepsia sobrevenida, si no es factible la adaptación, el diagnóstico podría suponer una incapacidad laboral. Todo esto requiere una valoración por Salud Laboral y/o el Instituto Nacional de la Seguridad Social para el cual puede requerirse un informe del especialista detallando las características de su enfermedad que afecten al desarrollo de sus funciones. Dicho informe deberá detallar tipo de crisis, frecuencia, comorbilidades, limitaciones en vida diaria y necesidad de adaptaciones para evitar factores desencadenantes como la privación de sueño o períodos de aislamiento en solitario (18) (19).

Específicamente, hay 4 grupos de profesiones cuya normativa excluye a los pacientes con epilepsia, a nivel de acceso a la formación necesaria y/o en los reconocimientos psicofísicos obligatorios, resumidas en la Tabla 39.3.

- 1. Profesiones que incluyen tenencia y uso reglamentario de armas de fuego:** En todas estas profesiones la epilepsia es motivo de exclusión. Este grupo incluye ejército profesional (20); cuerpos de policía (21); guardia civil (22); cuerpo de ayudantes de instituciones penitenciarias (23) y servicios de seguridad privada (10). Es de notar que, en caso de sobrevenirle epilepsia a un militar profesional, está regulado el proceso por el que se evaluarían sus condiciones psicofísicas y potencialmente se emitiría un informe de insuficiencia (24).
- 2. Profesiones que incluyen la conducción o control de aeronaves:** Las personas con epilepsia no podrían obtener las licencias necesarias tanto para ser pilotos profesionales, privados o deportivos, mecánicos de a bordo, tripulantes de cabina de pasajeros o controladores aéreos. Igualmente, no podría obtenerse la licencia para manejo de drones (25,26)

3. **Profesiones marítimas:** Los certificados de aptitud para embarque para trabajadores del sector marítimo pesquero, incluyendo buceadores profesionales, se obtienen tras un reconocimiento psicofísico realizado por el Instituto Social de la Marina, que declara apto, no apto o apto con restricciones. Estos certificados son también necesarios para la obtención de los títulos y certificados de la Marina Mercante.

En general, se considera **no apto para el embarque si se padece epilepsia**. Hay **algunas salvedades** en función de la causa, el pronóstico de la enfermedad y el **período libre de crisis**, que pueden hacer que la persona sea apta. Excepcionalmente, puede contemplarse la adaptación con restricciones (navigaciones próximas a la costa, sin guardias o determinadas tareas), siempre con **informe favorable del médico o médica especialista** (27). Las licencias para embarcación recreativa, en cambio, precisan un período libre de crisis o solo con crisis nocturnas de 1 año, y en caso de sacudidas mioclónicas de 3 meses (10).

4. **Trabajadores ferroviarios:** aunque en la legislación no se menciona específicamente la epilepsia, sí se mencionan “patologías con pérdida de conciencia, alteración de atención o incapacidad repentina” como criterio de exclusión para personal de conducción de operaciones, de infraestructura o de circulación; por ende, el diagnóstico de epilepsia impediría el acceso a estos puestos (28).
5. **Bomberos:** los requerimientos varían en función de las distintas convocatorias de acceso a los Cuerpos de Bomberos. La epilepsia se halla dentro de las causas de exclusión en el examen de salud requerido (29).

Tabla 39.3.- Restricciones laborales para personas con epilepsia.

RESTRICCIÓN LEGAL	LIMITACIÓN POR SEGURIDAD LABORAL
Uso de armas de fuego: Ejército y otros Cuerpos de Seguridad del Estado. Seguridad Privada. Penitenciaria	Maquinaria pesada
Control y conducción de aeronaves: pilotos, mecánicos de a bordo, tripulación de cabina, manejo de drones	Sustancias tóxicas
Profesiones marítimas, incluyendo buceadores profesionales	Trabajo en alturas
Trabajadores ferroviarios	Circuitos eléctricos abiertos
Bomberos	Altas temperaturas, ambiente hiperbárico, trabajo nocturno, aislamiento

Evidencias	Nivel
La legislación española prohíbe la discriminación laboral por motivo de enfermedad o condición de salud, incluyendo epilepsia, en términos de acceso y permanencia en el empleo	IV
La Ley de Prevención de Riesgos Laborales y la normativa de vigilancia de la salud permiten limitar o adaptar tareas cuando exista riesgo para el trabajador o para terceros, exigiendo valoración individualizada	IV
Normativas específicas de determinadas profesiones (p. ej., cuerpos armados, aeronáutica, ámbito marítimo/pesquero, ferroviario, bomberos) pueden establecer restricciones o exclusiones relacionadas con epilepsia o con el riesgo de pérdida súbita de conciencia	IV

Pregunta 39.7.- ¿El diagnóstico de epilepsia puede suponer el reconocimiento de una discapacidad?

La epilepsia puede afectar a la participación plena y efectiva en la sociedad en igualdad de condiciones con las demás de las personas que la padecen, por lo cual puede conllevar un grado de discapacidad tal y como se interpreta en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud de 2001 de la OMS.

Así se recoge en la actualización reciente de la legislación española (Real Decreto 888/2022, de 18 de octubre, por el que se establece el procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (30) que regula el procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad. Incorpora un nuevo baremo sustituyendo al previo de 1999 que se adapta al modelo social de la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad de Naciones Unidas, dando más importancia a la accesibilidad cognitiva (Tabla 39.4)

Es de reseñar que en esta legislación se incluyen también trastornos del desarrollo, del ánimo, cognitivos y otros que pueden acompañar al diagnóstico de epilepsia y suponer un grado mayor de discapacidad. Así, se hace hincapié en que para valorar el grado de discapacidad se debe determinar el trastorno o patología que suponga más afectación en la vida diaria (30).

Tabla 39.4.- Criterios para la puntuación de la deficiencia total de la persona (DTP) causada por pérdidas de conciencia episódicas y otros trastornos paroxísticos episódicos: Epilepsia (30).

Intervalos de gravedad de la deficiencia	Intervalo 0	Intervalo 1	Intervalo 2	Intervalo 3	Intervalo 4
Graduación de la gravedad (%) (DTP)	0%-2%-4%	5%-10%-15%	15%-20%-24%	25%-30%-34%	35%-50%-65%
Descripción	Sin alteración en el nivel de conciencia ni limitación en la realización de las AVD La medicación controla adecuadamente la aparición de las crisis No documenta crisis en el año anterior En este intervalo el porcentaje incluye la carga de tratamiento	Epilepsia u otro trastorno paroxístico episódico (documentado en el último año), con características predecibles y ocurrencia impredecible que no limita las actividades habituales pero constituye un riesgo para la persona (ej, no debe conducir) (se incluirán normalmente en esta clase las ausencias y crisis Parciales simples) o caída de la TA de 20 mm Hg sistólica o 10 diastólica, sin taquicardia compensadora de duración superior a 2 min tras el evento precipitante, con episodios de disminución del nivel de conciencia de insignificante a leve que limita de forma leve las actividades diarias	Epilepsia u otro trastorno paroxístico episódico (documentado en el último año), que limita de forma leve las actividades diarias Las crisis de ausencia o crisis parciales simples se incluirán como máximo en esta clase independientemente del número de episodios) o caída moderada de la TA de 25/15 mm Hg, con episodios de disminución del nivel de conciencia de leve a moderado de 1 a 2 min de duración y que limita de forma leve las actividades diarias	Epilepsia u otro trastorno paroxístico episódico grave (documentado en el último año), de tal intensidad y frecuencia (un episodio o más mensual), que limita de forma moderada las actividades diarias, precisando supervisión o protección preventiva o caídas graves repetidas de la TA de 30/20mm Hg, con episodios de disminución del nivel de conciencia moderado de más de 2 min de duración que limita de forma moderada las actividades diarias y Signos o síntomas neurológicos adicionales de tipo focal severos y/o generalizados	Epilepsia u otro trastorno paroxístico episódico grave e incontrolable (documentado en el último año), de tal gravedad y persistencia (un episodio o más a la semana) que limita de forma grave o impide las actividades diarias de la persona o caídas graves repetidas de la TA de 30/20 mm Hg, con pérdida grave o total e incontrolable de la conciencia y del control muscular sin causa reconocida y con riesgo de daño corporal

Evidencias	Nivel
El Real Decreto 888/2022 actualiza el procedimiento y el baremo para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad e incluye la epilepsia dentro de los trastornos paroxísticos episódicos con pérdidas de conciencia	IV
La valoración debe contemplar, además de la frecuencia y repercusión de las crisis, las limitaciones psicosociales y comorbilidades, priorizando el trastorno con mayor impacto en la vida diaria	IV

<

>

Recomendación	Grado
Se recomienda priorizar el control de crisis en personas con epilepsia que conducen; un periodo libre de crisis ≥ 12 meses se asocia a menor riesgo de accidente de tráfico	B
El tratamiento crónico con medicamentos anticrisis (MAC) no se ha vinculado de forma consistente con peor desempeño en conducción en conductores no profesionales; se recomienda individualizar según efectos adversos que puedan interferir con la conducción	B
Para autorizar o renovar la conducción, se recomienda aplicar los criterios del Reglamento General de Conductores, diferenciando Grupo 1 y Grupo 2, y utilizar los supuestos resumidos en Tabla 39.2	R - SAdE
Grupo 1: tras primera crisis, se recomienda exigir ≥ 6 meses libres de crisis; tras crisis repetidas, ≥ 1 año, y considerar supuestos de crisis solo nocturnas o sin afectación de conciencia/capacidad de actuar según Tabla 39.2	R - SAdE
Grupo 2 (conducción profesional): se requieren periodos prolongados libres de crisis y sin MAC (hasta 10 años según el supuesto) y no se admite tratamiento con MAC durante la vigencia del permiso, según Tabla 39.2	R - SAdE
En conductores del Grupo 1 en los que se vaya a retirar un MAC, se recomienda considerar restricción temporal de la conducción desde el inicio de la retirada y hasta 6 meses tras el cese, según criterio médico especializado	R - SAdE
El informe neurológico para obtención o renovación del permiso debe incluir diagnóstico, tipo y frecuencia de crisis y periodo libre de crisis (Grupos 1 y 2); además, en Grupo 1 detallar MAC, adherencia y posibles efectos adversos, y en Grupo 2 patología estructural y hallazgos en EEG cuando proceda	R - SAdE
Se recomienda dejar constancia explícita en el informe de que el paciente ha sido informado de las limitaciones legales para conducir y de las implicaciones de incumplirlas	R - SAdE
De acuerdo con la normativa española, la epilepsia se contempla como condición no admitida para acreditar aptitud psicofísica para licencias de armas y para seguridad privada; la valoración corresponde a centros de reconocimiento habilitados	R - SAdE
En el ámbito laboral, se recomienda evaluación individualizada del riesgo y promover adaptaciones razonables del puesto cuando sea posible; en profesiones de especial riesgo, aplicar normativa específica y valoración por Salud Laboral/organismos competentes	R - SAdE
En solicitudes de reconocimiento de discapacidad, el informe debe reflejar frecuencia y repercusión de las crisis y, además, limitaciones psicosociales y comorbilidades, conforme al baremo vigente (Real Decreto 888/2022)	R - SAdE

BIBLIOGRAFÍA

1. Classen S, Crizzle AM, Winter SM, Silver W, Eisenschenk S. Evidence-based review on epilepsy and driving. *Epilepsy Behav.* febrero de 2012;23(2):103-12.
2. Xu Y, Shanthosh J, Zhou Z, Somerville E, Anderson CS, Glozier N, et al. Prevalence of Driving and Traffic Accidents among People with Seizures: A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2019;53(1-2):1-12.
3. Lin M, Chen J, Li S, Qin Y, Wang X, Liu Y, et al. Individual prediction of motor vehicle accidents for patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* agosto de 2021;121:108046.
4. Sun Y, Ku M, Liu C, Chien L. Characteristics of motor vehicle crashes and fatality risk among drivers with epilepsy. *Epilepsia.* octubre de 2024;65(10):2984-94.
5. Iwamoto K, Nakabayashi T, Yamaguchi A, Konishi Y, Saji M, Yoshimura R, et al. Effects of frequently prescribed antiseizure medications on motor vehicle driving performance: Narrative review based on a tiered approach for the assessment of clinically meaningful driving impairment in the Ministry of Health, Labour, and Welfare guideline. *Neuropsychopharmacol Rep.* diciembre de 2024;44(4):682-7.
6. Saji M, Kanemoto K, Matsuoka E, Iwamoto K. Impact of antiepileptic drugs on simulated driving in patients with epilepsy. *Seizure.* noviembre de 2021;92:195-9.
7. Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores, conforme a la redacción dada en su versión vigente de 7 de diciembre de 2023. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/05/08/818/con>.
8. Arias Rivas, Susana, Íñiguez Martínez Cristina, Láinez Andrés José Miguel. Capítulo 3 .Conducción y enfermedades neurológicas. En: Manual de neurología y conducción. Ediciones SEN; 2021.
9. Real Decreto 137/1993, de 29 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de Armas, conforme a la redacción dada en su versión vigente de 19 de julio de 2023. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1993/01/29/137/con>.
10. Real Decreto 2487/1998, de 20 de noviembre, por el que se regula la acreditación de la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1998/11/20/2487>.
11. Marinas A, Elices E, Gil-Nagel A, Salas-Puig J, Sánchez JC, Carreño M, et al. Socio-occupational and employment profile of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* julio de 2011;21(3):223-7.
12. Jennum P, Debes NMM, Ibsen R, Kjellberg J. Long-term employment, education, and healthcare costs of childhood and adolescent onset of epilepsy. *Epilepsy Behav.* enero de 2021;114:107256.
13. Willems LM, Zöllner JP, Hamann L, Knake S, Kovac S, Von Podewils F, et al. Unemployment and early retirement among patients with epilepsy – A study on predictors, resilience factors and occupational reintegration measures. *Epilepsy Behav.* julio de 2023;144:109255.
14. Nishida T, Terada K, Ikeda H, Inoue Y. Seizures, accidental injuries at work, and reasons for resignation in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* octubre de 2020;111:107237.
15. Marquina C, Foster E, Chen Z, Vaughan DN, Abbott DF, Tailby C, et al. Work productivity, quality of life, and care needs: An unfolding epilepsy burden revealed in the Australian Epilepsy Project pilot study. *Epilepsia Open.* abril de 2024;9(2):739-49.
16. Ley 15/2022, de 12 de julio, integral para la igualdad de trato y la no discriminación. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2022/07/12/15>.
17. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. Última actualización 8/9/2022 [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/1995/11/08/31/con>.
18. Vicente Herrero, María Teófila, Ramírez Íñiguez de la Torre, María Victoria, Capdevila García, Luisa M, Terradillos García, María Jesús, López González, Ángel Arturo, Aguilar Jiménez, Encarna. Epilepsia y trabajo: Riesgos y limitaciones. Una revisión desde la Legislación Preventiva Española. *Rev Mex Neurocienc.* 2014;15(5):282-90.

19. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García L, Ramírez Iñiguez De La Torre MV, López-González ÁA, Aguilar Jiménez E. La incapacidad laboral en epilepsia. Criterios de valoración. SEMERGEN - Med Fam. marzo de 2016;42(2):103-9.
20. Orden Ministerial 42/1994, de 13 de abril por la que se aprueba el cuadro médico de exclusiones y las pruebas de aptitud física, por las que han de regirse los procesos selectivos para acceso a militar de empleo de la categoría de tropa y marinería profesionales de las Fuerzas Armadas. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1994/04/18/>.
21. Real Decreto 326/2021, de 11 de mayo, por el que se aprueba el cuadro médico de exclusiones para el ingreso en la Policía Nacional. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2021/05/11/326>.
22. Orden PCI/155/2019, de 19 de febrero, por la que se aprueban las normas por las que han de regirse los procesos de selección para el ingreso en los centros docentes de formación para la incorporación a la Escala de Cabos y Guardias de la Guardia Civil. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/02/19/pci155/con>.
23. Orden INT/1637/2010, de 14 de junio, por la que se convocan pruebas selectivas para ingreso, por el sistema general de acceso libre, en el Cuerpo de Ayudantes de Instituciones Penitenciarias. [Internet]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2010-9803.
24. Real Decreto 944/2001, de 3 de agosto, por el que se aprueba el Reglamento para la determinación de la aptitud psicofísica del personal de las Fuerzas Armadas. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2001/08/03/944/con>.
25. Reglamento (UE) 1178/2011 de la Comisión, de 3 de noviembre de 2011, por el que se establecen requisitos técnicos y procedimientos administrativos relacionados con el personal de vuelo de la aviación civil en virtud del Reglamento (CE) no 216/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2011-82342>.
26. Reglamento (UE) 2015/340 de la Comisión de 20 de febrero de 2015, por el que se establecen requisitos técnicos y procedimientos administrativos relativos a las licencias y los certificados de los controladores de tránsito aéreo [Internet]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02015R0340-20240804&qid=1726746661076>.
27. Real Decreto 505/2024, de 28 de mayo, por el que se regulan los reconocimientos médicos de aptitud y la protección de la salud de las personas trabajadoras del sector marítimo-pesquero embarcadas. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2024/05/28/505/con>.
28. Orden FOM/2872/2010, de 5 de noviembre, por la que se determinan las condiciones para la obtención de los títulos habilitantes que permiten el ejercicio de las funciones del personal ferroviario relacionadas con la seguridad en la circulación, así como el régimen de los centros homologados de formación y de los de reconocimiento médico de dicho personal. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2010/11/05/fom2872/con>.
29. Romero Andújar, Maria del Carmen. Exámenes de salud y Criterios de Aptitud en las pruebas de ingreso a bomberos [Internet]. Asociacion de Sanitarios de Bomberos de España; 2021 [citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://sanitariosbomberos.es/index.php/documentos/informacion-pruebas-acceso-cuerpos-bomberos?view=article&id=85:exámenes-de-salud-y-criterios-de-aptitud-en-las-pruebas-de-ingreso-a-bomberos&catid=24>.
30. Real Decreto 888/2022, de 18 de octubre, por el que se establece el procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2022/10/18/888>.



INICIO



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

Edición de abril de 2026

ÍNDICE

PREGUNTAS