

Rodríguez Alvarez, Ana Paula*

***Servicio de Medicina Interna**

CRISIS EPILÉPTICA: clásicamente se define como aquellos síntomas y signos derivados de la activación hipersincrónica y excesiva de las neuronas del córtex cerebral.

EPILEPSIA: una persona padece epilepsia si ha sufrido una única crisis no provocada (no sintomática), y además presenta algún factor de riesgo persistente (lesión isquémica en estudio de neuroimagen o estudio electroencefalográfico patológico...). Algunos autores hablan de *epilepsia probable* en pacientes con una crisis no provocada y patología en algún estudio complementario y *epilepsia posible* tras una crisis no provocada y estudios no concluyentes. Se utiliza el término *epilepsia definida* cuando los pacientes han sufrido 2 crisis no provocadas separadas entre sí por más de 24 horas. *Epilepsia activa*: al menos 1 crisis epiléptica en los últimos 5 años, a la inversa se habla de *epilepsia en remisión*. *Epilepsia farmacorresistente o refractaria*: fracaso de 2 fármacos antiepilépticos (FAE), en mono o biterapia, siempre que estos fueran los adecuados, usados en dosis correctas y tolerados.

EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia de epilepsia es máxima en la infancia (<1 año) y en la vejez (>80 años), con 100 casos por 100000 habitantes. La prevalencia se mantiene estable, alrededor del 0.5-1%. De mayor riesgo en hombres, sobre todo las sintomáticas, y en personas de clase social baja. La mortalidad es de 2 a 3 veces superior a la de la población general.

CLASIFICACIÓN:

Existe varias clasificaciones y no hay acuerdo sobre cuál es la vigente. Según las características clínicas y electroencefalográficas, se clasifican en dos grandes grupos:

A. *Crisis parciales* (CP). Con evidencia de inicio focal.

1. CP simples (CPS). Cursan sin alteración del nivel de conciencia. Los síntomas indican la localización del área cortical donde se origina la descarga.
2. CP complejas (CPC). Cursan con alteración del nivel de conciencia. Son las más frecuentes. La mayoría originadas en el lóbulo temporal (60%). Recuperación gradual con confusión postcrítica. Son frecuentes los automatismos.
3. CP secundariamente generalizadas.

B. *Crisis generalizadas*. Sin evidencia de inicio focal y afectación de la conciencia desde el inicio.

1. Ausencias típicas. Pérdida de conciencia de segundos de duración, con inicio y recuperación bruscos, sin estado postcrítico. Pueden acompañarse de movimientos clónicos, leves alteraciones del tono o automatismos simples y breves (diagnóstico diferencial con CPC). Típicas de infancia y adolescencia.
2. Ausencias atípicas. El trastorno de conciencia suele ser menor, con inicio y resolución menos abruptos, y los cambios del tono muscular más marcados.
3. Crisis mioclónicas. Sacudidas musculares bruscas, breves y recurrentes, sin alteración de la conciencia. Más comunes en infancia y adolescencia.
4. Crisis clónicas. Movimientos clónicos de las cuatro extremidades, a menudo asimétricos e irregulares.
5. Crisis tónicas. Contracción tónica de corta duración, sobre todo de las extremidades superiores.
6. Crisis tónico-clónicas (CGTC). Pérdida súbita y profunda de conciencia, con 2 fases. La fase tónica dura alrededor de 10-30 segundos, y se caracteriza por una contracción tónica generalizada, sobre todo de la musculatura axial, que se asocia con una apnea. En la fase clónica, se producen contracciones breves y rítmicas de la musculatura de forma global, que, con el tiempo, tienden a disminuir en frecuencia y aumentar en amplitud. Después aparece un periodo de confusión postcrítica (inconsciencia, respiración estertorosa, posible relajación del esfínter vesical y/o anal)
7. Crisis atónicas. Pérdidas bruscas del tono muscular, con caída y riesgo de traumatismo. Más frecuentes en niños.

Clasificación y frecuencia de las crisis comiciales. Adaptado de International League Against Epilepsy (ILAE) 1981:

1. Crisis parciales o focales:

CP simples (14%): motoras, sensitivas, autonómicas, psíquicas

CP complejas (34%)

CP con generalización secundaria

2. Crisis generalizadas:

Ausencias típicas/atípicas (6%)

Mioclónicas (3%)

Clónicas

Tónicas

Tónico-clónicas (23%)

Atónicas

ETIOLOGÍA:

En la mayoría de las ocasiones no es posible identificar una etiología. Se considera que estas epilepsias sin causa determinada, pueden pertenecer a 2 categorías diferentes: *idiopática*, cuando se supone que existe una base genética, o *criptogénica*, cuando se asume que debe de existir una lesión focal cortical subyacente, aunque ésta no haya sido identificada mediante resonancia magnética (RM). Las epilepsias *sintomáticas*, aquellas en las cuales la etiología ha sido determinada, pueden ser secundarias a cualquier patología que afecte la corteza cerebral.

La herencia tiene un papel determinante en muchos tipos de crisis, sobre todo en la infancia.

En la edad adulta las crisis suelen ser parciales, por lo que siempre se debe determinar si existe lesión focal mediante RM. Las etiologías más frecuentes son: traumatismos, tumores, enfermedad cerebrovascular, alteraciones metabólicas adquiridas, infecciones y privación de drogas (alcohol, benzodiacepinas -BZD). Otras causas menos frecuentes son intoxicación por alcohol y drogas, esclerosis mesial temporal, esclerosis múltiple y enfermedades degenerativas.

Tanto en pacientes epilépticos como en personas sanas, existen *factores precipitantes*: estrés, hipoglucemia, fiebre, falta de sueño, desencadenantes de crisis reflejas (estimulación luminosa, ruido o sobresalto, lectura, juegos de concentración mental, música), fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, neurolépticos, teofilina, antibióticos), menstruación, abstinencia de alcohol o sedantes (BZD), hábitos tóxicos (alcohol, cocaína, cannabis).

Etiologías más frecuentes en el adulto:

25-40 años : TCE, tumores primarios del SNC, etilismo crónico, drogas ilícitas, epilepsia secundaria a daño cerebral temprano, malformaciones vasculares, infecciones del SNC, esclerosis múltiple

41-60 años: tumores primarios del SNC, etilismo crónico, trauma, enfermedad cerebrovascular (incluida vasculitis)

>60 años: enfermedad cerebrovascular isquémica, tumores cerebrales primarios, tumores metastásicos, enfermedad de Alzheimer

...FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR CRISIS (Etiop y fisiop.Med)???

DIAGNÓSTICO: clínico

Anamnesis: es primordial realizar una anamnesis dirigida, interrogando al paciente y a los posibles testigos sobre: *características del episodio* (síntomas al inicio, hora del día, postura, factores desencadenantes, periodo postcrítico, presentación focal), *historia médica previa* (meningitis, encefalitis, TCE, fármacos, tóxicos, ictus, cáncer, diabetes, fibrilación auricular, fallo ventricular izquierdo, estenosis aórtica, glucemias <40 o

>300 sin cetosis y otras alteraciones metabólicas) e *historia familiar* (epilepsia, patología cardíaca y muerte súbita)

Exploración física: auscultación cardio-respiratoria (broncoaspiración) y carotídea, presión arterial en decúbito y bipedestación, exploración neurológica (focalidades postcríticas)

Pruebas Complementarias:

a- *Analítica general* (Glucosa, Na, K, Ca, Mg, función renal, hormonas tiroideas, enzimas hepáticas, creatinina, tóxicos). En pacientes que tomen anticonvulsivos, los niveles plasmáticos bajos permiten detectar desencadenantes como incumplimiento terapéutico, dosis insuficiente, interacciones farmacológicas o cambios farmacocinéticos (embarazo)

b- *Tomografía computarizada* (TC): en todo paciente con sospecha clara de primera crisis epiléptica, exceptuando los pacientes con historia clara de mioclonías y ausencias. El *Angio-TC* permite diferenciar ictus y estado epiléptico, en aquellos pacientes con focalidad neurológica mantenida.

c- *Electrocardiograma* (ECG). *Holter* de ECG de 24h.

d- *Punción lumbar*: especialmente si existe fiebre antes de la crisis o comportamiento anormal, en pacientes inmunodeprimidos (VIH positivos, tratados con inmunosupresores o trasplantados); en pacientes con historia de neoplasia, solicitar además citología.

e- *Electroencefalograma* (EEG): es raro conseguir un registro crítico en vigilia (excepto en las ausencias típicas, provocadas por la hiperpnea, o en las reflejas, si se conoce el factor precipitante). Esta prueba tiene alta especificidad pero baja sensibilidad (aumenta si el médico dirige la prueba según el problema) Es un error frecuente poner en duda el diagnóstico porque el EEG sea normal, ya que casi el 50% de los enfermos tiene el primer EEG intercrítico de vigilia normal. Además el EEG crítico puede ser normal en crisis parciales o focales, especialmente las de origen frontal medio o parietal. En la práctica, el diagnóstico clínico es suficientemente seguro y no es preciso insistir en tener un EEG positivo. Cuando existe duda diagnóstica, está justificado repetir hasta 3-4 veces el registro estándar. Si se sospecha una epilepsia focal, es preferible hacer un EEG de sueño nocturno. Para una epilepsia generalizada, la privación de sueño seguida de un registro diurno o con siesta, puede ser más eficaz. La *Monitorización prolongada video-EEG* está indicada en el diagnóstico diferencial de epilepsia con otros fenómenos paroxísticos como crisis seudoepilépticas y síncope, en la correcta clasificación del tipo de crisis y en el estudio de pacientes con epilepsias refractarias (posibles candidatos a cirugía). El EEG es la única técnica que permite el diagnóstico definitivo del estado de mal no convulsivo.

f- *Ecocardiograma*: una disfunción sistólica predice una arritmia como causa de la crisis.

g- *Mesa basculante*: es positiva si reproduce la sintomatología, además de producir cardioinhibición (bradicardia) y cardiodepresión (hipotensión). Las dosis bajas de isoproterenol aumentan el rendimiento diagnóstico.

h- *Resonancia magnética* (RM), TC por emisión de fotón simple (SPECT), Tomografía por emisión de positrones (PET), RM funcional, SPECT-RM, PET-RM: para localizar el área epiléptica y estudiar su función.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Fenómenos paroxísticos no epilépticos:

1. En la infancia: espasmos del sollozo, vértigo paroxístico benigno, parasomnias, tics y movimientos repetitivos, jaqueca tipo basilar
2. En adolescentes y adultos jóvenes: **síncope vasodepresores**, **narcolepsia-cataplejía**, migrañas con aura, **crisis de inconsciencia psicógena**, movimientos anormales paroxísticos
3. En adultos y ancianos: drop-attacks, vértigo de Menière, crisis de isquemia cerebral transitoria, **síncope cardiogénico y del seno carotídeo**
4. A cualquier edad: crisis de hipoglucemia

Protocolo de actuación ante una primera crisis epiléptica:

TRATAMIENTO

La clave para la gestión óptima de la epilepsia es adaptar las decisiones de tratamiento a las características del individuo. En general, la monoterapia con FAE se indica después de dos ataques, pero en pacientes de alto riesgo, el inicio del tratamiento después de una convulsión podría ser justificable. La elección del FAE está determinada por el tipo de crisis, el perfil de efectos adversos, y las características específicas del paciente, como la edad, el sexo (con especial referencia a la edad fértil), y las comorbilidades. El ajuste de dosis y los regímenes de

dosificación también deben ser cuidadosamente individualizados. La imposibilidad de lograr la ausencia de convulsiones debe impulsar una reevaluación de diagnóstico y la pronta consideración de la viabilidad de la cirugía de la epilepsia. La terapia combinada puede ser beneficiosa en pacientes que no han respondido a dos o tres monoterapias secuenciales, aunque en algunos casos una institución precoz de la politerapia podría estar justificada. La ausencia de crisis es siempre el objetivo final, pero no se debe perseguir a toda costa y el sobretratamiento debe evitarse cuidadosamente.

A. Medidas generales: Vía aérea permeable (Guedel) y oxigenoterapia, vía venosa, medicación iv inmediata si procede, controlar crisis posteriores, descartar etiologías que requieran tratamiento urgente (hipoglucemia, hipoxia, hipertensión intracraneal, intoxicaciones, infección del SNC, eclampsia) y prevenir complicaciones como traumatismos o neumonía aspirativa (decúbito lateral)

B. Indicación de tratamiento farmacológico tras una primera crisis:

Se debe tratar a todo paciente que haya presentado dos o más crisis en menos de un año. Excepciones: factores desencadenantes bien identificados y evitables (alcohol, privación de sueño) o intervalo intercrisis muy largo (4-5 años)

Una primera crisis no provocada en general no debe tratarse. Excepciones: afectación grave de vida sociolaboral, riesgo de accidente grave o mortal o alto riesgo de recurrencia (crisis parcial o de inicio focal, exploración neurológica anormal, EEG o TC craneal patológicos, estado de sueño en momento de la primera crisis, duración prolongada o estatus de inicio, y lesión causal progresiva o no tratable).

En las crisis agudas sintomáticas, la terapia a emplear es la específica del factor desencadenante. Si esa causa se corrige fácilmente, no hace falta emplear FAE. Pueden ser necesarios durante la fase aguda si se repiten las crisis o si persiste el riesgo (fenitoína -PHT o valproato -VPA iv).

En aproximadamente un tercio de los enfermos, no es posible identificar el tipo de epilepsia a partir de la primera crisis, y es preferible iniciar el tratamiento con medicamentos de espectro de acción amplio (lamotrigina – LTG, levetiracetam –LEV y topiramato –TPM)

Los fármacos se utilizan atendiendo a estos aspectos:

- *Monoterapia:* a dosis bajas y con incrementos graduales, hasta que las crisis se controlen o aparezca toxicidad. Si el primer fármaco no es eficaz, introducir progresivamente un segundo hasta alcanzar una dosis terapéutica, y retirar lentamente el primer fármaco.

- *Tipo de crisis:*

- *Focales:* más difíciles de controlar. Los FAE clásicos son de 1ª elección: carbamazepina –CBZ, PHT, fenobarbital –PB y VPA. En pacientes que no responden o presentan intolerancia, estarían indicados los nuevos: LTG, TPM, gabapentina –GBP, tiagabina –TGB, LEV, oxcarbazepina –OXC, lacosamida, zonisamida..
- *Generalizadas:* son útiles CBZ, PHT y VPA (de 1ª elección en ausencias, mioclonías o fotosensibilidad). En crisis de ausencia no complicadas, son eficaces etosuximida –ESM y VPA. En crisis mioclónicas, la alternativa al VPA es el clonazepam –CLN.

- *Interacciones:* CBZ, PHT y PB son inductores enzimáticos, y VPA, inhibidor.

- *Niveles plasmáticos:* analizados 8-12h después de la última toma, sirven para ajustar dosis, detectar toxicidad y comprobar el cumplimiento.

- *Supresión del tratamiento:* puede intentarse de forma lenta y progresiva (de 6 a 12 meses), cuando las crisis se han controlado o durante un periodo de de al menos 2 a 5 años. Poco recomendable, por la alta tasa de recurrencias, en: epilepsia de inicio tardío, epilepsia parcial, lesión cerebral, epilepsia mioclónica juvenil, larga duración, anomalías en EEG y actividades de riesgo.

- *Estatus epiléptico:* crisis comicial que dura más de 30 minutos (10 minutos para algunos autores), o varias crisis encadenadas sin recuperación de la conciencia entre ellas. Debe buscarse siempre una causa subyacente. La forma convulsiva es una emergencia neurológica y requiere terapia inmediata. En la forma no convulsiva, suelen verse cuadros de alteración de conducta o del nivel de conciencia, que no necesitan un tratamiento tan agresivo.

- *Situaciones especiales:*

- *Enfermedad hepática:* de elección los FAE que tengan escasa unión a proteínas plasmáticas (no incremento de niveles si coexiste una hipoalbuminemia) y no interfieran en el metabolismo hepático, es decir, GBP, TPM y LEV. Están contraindicados PB, BZD, PHT y VPA (marcada unión a proteínas)
- *Insuficiencia renal:* ajustar la dosis de todos los FAE. De elección los que se excretan a través del hígado: VPA, LTG, TGB y BZD. Con precaución, PB, CBZ y OXC por su tendencia a acumularse.
- *Embarazo:* mantener el tratamiento que mejor controle las crisis, a la menor dosis posible, repartir en 5 tomas el primer trimestre y aportar suplementos de ácido fólico. El VPA no es de primera elección por su teratogenicidad.
- *Infección por VIH:* los FAE inductores enzimáticos disminuyen la efectividad de los antirretrovirales. Como alternativa está la GBP.
- *Enfermedad cardiovascular:* la PHT está contraindicada en pacientes con enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal y bloqueos aurículoventriculares de 2º y 3º grado. La alternativa es el VPA. Los FAE inductores interactúan con calcioantagonistas, antiarrítmicos y dicumarínicos, siendo más recomendables el VPA y los nuevos FAE.

- Procedimientos quirúrgicos: antes de la intervención cambiar a vía parenteral, si es posible. En el caso de FAE sin presentación iv, administrar una dosis superior a lo normal previamente, y continuar con la vía oral lo antes posible. Si la cirugía requiere ayuno prolongado, cambiar a FAE por vía iv, con una dosis de carga previa, y seguir con dosis de mantenimiento hasta que se recupere la vía oral.

C. Epilepsias refractarias: aquellas que no se controlan con dos fármacos en monoterapia y una biterapia. Los pacientes con epilepsia refractaria y aquellos que no se han controlado después de un año de tratamiento, deben ser evaluados en centros especializados, con *Vídeo-EEG*: *a/ diagnóstico* (un 20% de los que no responden a la medicación, en realidad no son epilépticos), *b/ clasificación* (tratamiento incorrecto para el tipo de crisis), *c/ cuantificación de crisis* (un 20% pasan inadvertidas para pacientes y familiares) y *d/ determinación de la zona epileptógena* previa a cirugía (junto con RM con protocolo de epilepsia, técnicas de imagen funcional y valoración psiquiátrica). Con este tipo de evaluación se mejora el control de la enfermedad en aproximadamente el 60% de los enfermos.

D. Indicaciones de tratamiento quirúrgico: valorar riesgo y beneficio de forma individual. La cirugía en el lóbulo temporal, conlleva a veces un riesgo de pérdida de memoria que puede ser significativo. Las crisis leves, sin riesgo de caída y sin alteración de conciencia, o las que ocurren durante el sueño, no interfieren en la vida del sujeto, por lo que puede no estar justificado el riesgo de la cirugía. La cirugía no debe plantearse como alternativa a la medicación, sino como un tratamiento adicional que convierte una epilepsia fármacorresistente en fármacosensible.

D. Pacientes no candidatos a cirugía: deben valorarse diferentes combinaciones de FAE, dieta cetogénica o estimulación del nervio vago.

Espectro de eficacia de los principales antiepilépticos en los diferentes tipos de crisis en adultos

Efectivos contra crisis focales y la mayoría de las generalizadas: Valproato, Benzodiacepinas, Fenobarbital, Primidona, Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato, Zonisamida, Rufinamida, Felbamato

Efectivos contra crisis focales, con o sin generalización secundaria: Carbamazepina, Fenitoína, Gabapentina, Lacosamida, Oxcarbazepina, Pregabalina, Tiagabina, Vigabatrina

Efectivos contra crisis de ausencia: Etosuximida

FAE, vida media y dosificación en adultos:

Fármacos	Dosis inicio	Mantenimiento	Tomas diarias	Nivel terapéutico	Vida media
Fenitoína	900 mg/d	300-400 mg	1-3	10-20 mcg/dL	9-40 h
Carbamazepina	100-200 mg	400-2000 mg	3-4	4-12 mcg/dL	8-20 h
Ácido Valproico	200-500 mg	1000-3000 mg	2-3	50-100 mg/dL	7-17 h
Fenobarbital	50 mg	50-300 mg	1-2	15-40 mg/dL	72-144 h
Primidona	125-250 mg	250-1000 mg	1-2	5-12 mg/dL (además niveles Fb)	4-12 h
Etosuximida	500 mg	500-2000 mg	3	40-100 mg/dL	20-60 h
Clonacepam	0.5-1 mg	2-8 mg	1-3		30-40 h
Clobazam	10 mg	10-40 mg	1-3		10-30 h
Gabapentina	300 mg	900-3600 mg	3		6 h
Lamotrigina	25-50 mg	200-400 mg	2-3	1-5 mg/dL	25 h
Topiramato	25-50 mg	200-600 mg	2-3		20-30 h
Tiagabina	7.5-15 mg	30-50 mg	3		5-9 h
Oxcarbazepina	300-600 mg	600-2400 mg	2-3		8-10 h
Levetiracetam	1000 mg	1000-3000 mg	2		6-8 h
Lacosamida	100 mg	200-400 mg	2		13 h
Zonisamida	50 mg	100-600 mg	1		50-70 h

PERMISO DE CONDUCIR

La epilepsia es una patología en la que hay riesgo de pérdida de conocimiento brusco, lo que supone una limitación a la hora de llevar a cabo actividades peligrosas.

La legislación recoge limitaciones en cuanto a la capacidad de conducción de vehículos en personas afectas de epilepsia (Disposición 13946 del BOE núm. 220 de 2011). Esta limitación afecta de forma diferente la conducción particular y profesional, y según haya o no una causa identificable.

En el caso de conductores particulares, en caso de primera crisis o única no provocada, se deberá acreditar un período libre de al menos 6 meses. En el caso de epilepsia, se debe acreditar un período de al menos un año e informe.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Perucca E, Tomson T. *The pharmacological treatment of epilepsy in adults*. Lancet Neurology 2011;10:446-56
2. Boggs JG. *Seizures and epilepsy in the elderly patient: etiology, clinical presentation and differential diagnosis*. Up to Date 2011
3. Enger J et al. *Epilepsy. Global Issues for the Practicing Neurologist. Demos 2005*.
4. Falip M, Codina M. *Epilepsia*. Medicine 2011;10(74):4991-5001
5. Gil-Nagel Rein A, García Morales I. *Etiopatogenia y fisiopatología de la epilepsia*. Medicine 2007; 9(75):4806-4813
6. Zarranz JJ. *Neurología*. 4ª ed. Elsevier 2008
7. Cooper P, Westby M, Pitcher D, Bullock I. *Synopsis of NICE Guideline for Transient Loss of Consciousness*. Annals of Internal Medicine 2011;155:543-549.
8. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 17ª ed. Mc Graw-Hill 2008
9. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. Hospital Universitario 12 de Octubre. 6ª ed. MSD 2007