

Editorial

Guías clínicas del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud, México

J.C. Reséndiz-Aparicio

1

Artículos de revisión

Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia

J.C. Reséndiz-Aparicio, J.C. Pérez-García, E. Olivas-Peña, E. García-Cuevas, Y.L. Roque-Villavicencio, M. Hernández-Hernández, J.I. Castro-Macias y J.D. Rayo-Mares

7

Guía clínica. Manejo de crisis epilépticas en el Servicio de Urgencias

J. Visoso-Franco, L. Romero-Ocampo, J.A. Santos-Zambrano, A. Serrano-González y E. Castro-Martínez

13

Guía clínica. Manejo de la primera crisis epiléptica no provocada en adultos y niños

J.A. Gien-López, R.A. Cuevas-Escalante, E. García-Cuevas, M.R. Márquez-Estudillo, B.E. Villaseñor-Anguiano, R. Leal-Cantú y R.E. Jiménez-Arredondo

19

Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para crisis focales y generalizadas en adultos

L. Rivera-Castaño, H. Senties-Madrid, J. Berumen-Jaik y I.E. Martínez-Juárez

25

Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para síndromes epilépticos y epilepsias en pacientes en edad pediátrica

J.C. Reséndiz-Aparicio, J.M. Padilla-Huicab, I.E. Martínez-Juárez, G. Hernández-Martínez, E. López-Correa, B. Vázquez-Juárez, R. Huerta-Albarrán y C. Rivera-Acuña

32

Guía clínica. Diagnóstico y tratamiento de crisis febriles

C. Aguirre-Velázquez, A.M. Huerta Hurtado, H. Ceja-Moreno, K. Salgado-Hernández, R. San Román-Tovar, M.A. Ortiz-Villalpando, Avril Molina-García, G. Vargas-Ramírez, J. López-Rivera y R. Huerta-Albarrán

41

Guía clínica. Epilepsia en la mujer embarazada y en edad fértil

P.O. González-Vargas, Y. Matuk-Pérez, J.L. Sosa Hernández, G. Quiñones-Canales, S.E. Silva-Sánchez, G. Aguayo-Leyte, S. Medina-Benitez, J.M. Ibarra-Puig, L.G. María del Consuelo y Elvira Castro-Martínez

48

Guía clínica. Estado epiléptico en niños y adultos

A. Olmos-López, J. Ibarra-Aguilar, J.O. Cornelio-Nieto, L.A. Ocaña-Hernández, M.A. Márquez-Amaya, N. Luna-López, J.C. Reséndiz-Aparicio y I. Rodríguez-Leyva

55

Guía clínica. Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria

M. Ruiz-García, M.A. Alonso-Vanegas, S.P. Pérez-Reyes, G. Quiñones-Canales, I. Rodríguez-Leyva, H.R. Martínez-Rodríguez y E. Barragán-Pérez

61

Guía clínica. Suspensión del tratamiento crónico con antiepilépticos

M.C. Loy-Gerala, O.M. Ibarra-Bravo, M.R. Márquez-Estudillo, F. Mena-Barranco, F.J. Rogel-Ortiz, S.E. Silva-Sánchez, H. Villegas-Peña y A. Molina-García

67

Revista Mexicana de Neurociencia



Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

VOLUMEN 20 - NÚMERO 2 / Marzo-Abril 2019 – ISSN: 1665-5044

eISSN: 2604-6180

www.revmexneurociencia.com

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR IN CHIEF

Dr. C. Ildelfonso Rodríguez Leyva
Ciudad de México

ASSOCIATE EDITORS

M.C. Carolina León Jimenez
Dr. en C. Antonio Arauz Góngora
Ciudad de México

FOUNDERS EDITORS

Dra. Lilia Nuñez Orozco
Ciudad de México

EDITOR EMÉRITO

Dr. en C. Carlos Cantú Brito
Ciudad de México

ASESOR BIOESTADÍSTICO

Héctor Gerardo Hernández Rodríguez

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Sergio de Jesús Aguilar Castillo
Dr. Marco Antonio Alegría Loyola
Dra. Alma Yolanda Alvarado Gutiérrez
Dr. Carlos Gabriel Ascanio Rodríguez
Dra. Catherine Boll Woehrlen
Dr. Antonio Bravo Oro
Dr. Jorge Burgos Centeno
Dra. Graciela Cárdenas Hernández
Dr. Paul Carrillo Mora
Dra. Teresa Corona Vázquez
Dra. Beatriz Chavez
Dr. Bruno Estañol Vidal
Dra. Agnes Fleury
Dr. José Flores Rivera
Dra. Silvia García
Dr. Fernando Góngora Rivera
Dra. Margarita González Cruz
Dra. Alejandra González-Duarte
Dr. Oscar González-Vargas

Dr. Rubén Haro Silva
Dr. Juan Calixto Hernández Aguilar
Dr. Héctor Gerardo Hernández Rodríguez
Dr. Jesús Higuera Calleja
Dr. Javier Jaramillo de la Torre
Dr. Humberto Juárez Jiménez
Dr. Juan Manuel Márquez Romero
Dr. Rubén Martínez Hernández
Dra. Iris E. Martínez Juárez
Dra. Adriana Martínez Mayorga
Dr. Francisco Mena-Barranco
Dra. Roxana Millán Cepeda
Dra. Rebeca Millán Guerrero
Dr. Alberto Mimenza Alvarado
Dra. Leticia Munive Baez
Dr. Luis Manuel Murillo Bonilla
Dr. Alfredo Ponce de León
Dr. Guillermo Punzo Bravo
Dra. Sandra Quiñones Aguilar

Dra. María Teresa Reyes
Dra. Mayela Rodríguez Violante
Dr. Leopoldo Rivera Castaño
Dr. Ulises Rodríguez Ortiz
Dr. Francisco Rogel Ortiz
Dr. Luis Ángel Ruano Calderón
Dra. Angélica Ruiz-Franco
Dr. José Luis Ruiz-Sandoval
Dr. José Manuel Sandoval Rivera
Dr. Daniel San Juan
Dr. Horacio Senties Madrid
Dra. Mónica Sierra del Río
Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz
Dr. José Luis Soto-Hernández
Dr. Gersain Trujillo Alonso
Dr. Steven Vargas Cañas
Dr. Rubén Darío Vargas García
Dra. Karina Vélez Jiménez
Dr. Marco Zenteno Castellanos

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Anthony Amato
Dr. José Biller
Dr. Andre Kanner

Dra. Farrah Mateen
Dr. José Merino
Dr. José Obeso
Dr. Julio Pascual

Dr. Marc Patterson
Dr. Eduardo Tolosa
Dr. Samuel Wiebe



PERMANER
www.permayer.com

Revista Mexicana de Neurociencia, es el órgano oficial de difusión de la Academia Mexicana de Neurología, A. C.
Todo el material científico publicado queda protegido por derechos de autor y son propiedad de AMN.
Revista Mexicana de Neurociencia no es responsable de la información y opiniones de los autores.
Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva a las oficinas de la Academia Mexicana de Neurología, San Francisco No. 1384, Torre B, 7° piso, Del Valle, Benito Juárez, 03100 Ciudad de México o al correo electrónico: editor@revmexneuroci.com

© 2019 Revista Mexicana de Neurociencia
© 2019 de la presente edición Permanyer

Publicación trimestral elaborada por la Oficina Editorial de Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia is the official journal of the Academia Mexicana de Neurología, A. C.
All the scientific material published is protected by copyright and property of the AMN.
Revista Mexicana de Neurociencia does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors.
Mail should be sent to the Editor, Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva a the Academia Mexicana de Neurología, San Francisco No. 1384, Torre B, 7° piso, Del Valle, Benito Juárez, 03100 Ciudad de México or at: editor@revmexneuroci.com

© 2019 Revista Mexicana de Neurociencia
© 2019 current edition Permanyer

Quarterly publication edited by the editorial office of Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2019 Permanyer


Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com


© 2019 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183 – mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

 Impreso en papel
totalmente libre de cloro

 Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISSN: 1665-5044
Ref.: 5339BX191

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Reproducciones con fines comerciales:

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.

Guías clínicas del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud, México

Juan C. Reséndiz-Aparicio*

Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro y PPE, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México, México



El Programa Prioritario de Epilepsia (PPE) del sector salud fue creado con base en el acuerdo publicado en el Diario Oficial de la Federación del 24 de octubre de 1984. Este programa ha trabajado de manera ininterrumpida para normar, coordinar, sistematizar y optimizar las estrategias a favor del paciente que padece epilepsia, sus familias y la sociedad. Actualmente cuenta con 78 centros de atención integral para la epilepsia en todo el país, ubicados en instituciones hospitalarias de todo el sector salud.

La sede de la coordinación nacional se encuentra en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suarez, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), en la Ciudad de México, desde donde se planean las acciones necesarias para esta labor. La coordinación nacional, desde la oficina del Instituto, está a cargo de su creador y fundador, el Dr. Francisco Rubio Donnadiou, y de un servidor.

La realización de estas primeras Guías Clínicas (GC) ha sido un trabajo laborioso, pero que se ha podido concluir gracias al trabajo de todos los coordinadores del PPE, quienes son neurólogos y neurólogos pediatras certificados por el Consejo Mexicano de Neurología y trabajan en alguna institución del sector salud en nuestro país. Para la elaboración tuvimos dos reuniones presenciales, la primera en la ciudad de León y la segunda en la ciudad de Puebla, creando mesas de trabajo, una para cada GC, reuniones que logramos gracias al apoyo del gobierno federal y de aportaciones de laboratorios farmacéuticos que ayudan cada año en la capacitación de los médicos de primer contacto. Estas GC están diseñadas para ayudar al médico de primer contacto y al especialista a tomar decisiones adecuadas en el abordaje de pacientes que padecen epilepsia en diferentes grupos de

Correspondencia:

*Juan Carlos Reséndiz-Aparicio

E-mail: jc_doc@yahoo.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-02-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000051

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):1-6

www.revmedneurociencia.com

edad y sexo. Han sido probadas en la experiencia de todos sus autores se han seguido los lineamientos para una buena búsqueda de información científica actualizada, utilizando para analizar el nivel de evidencia y recomendación de los criterios de la Sociedad

Americana de Epilepsia del 2016, incluyendo el beneficio a los pacientes. Para evaluar la calidad de la GC dos expertos, que fueron los coordinadores de cada mesa de trabajo, aplicaron la versión al español de 2001 del instrumento AGREE.

Sociedad Americana de Epilepsia 2016

Clasificación de artículos: evidencias

Clase I. Estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados con evaluación enmascarada del resultado final en una población representativa. Los siguientes también son requeridos:

- a. No más de dos resultados primarios especificados.
- b. Asignación encubierta.
- c. Criterios de inclusión y exclusión bien definidos.
- d. Características de base relevantes y sustancialmente equivalentes entre los grupos, o con ajuste estadístico apropiado para las diferencias.
- e. Apropiado número de sujetos que se retiraron del estudio, lo suficientemente bajo como para generar factores de sesgo (estudio completado con al menos el 80% de los sujetos enrolados).
- f. Demostración de superioridad en un diseño de estudios de superioridad o demostración de no inferioridad con un margen del 10% en un diseño de no inferioridad.

Clase II. Estudio clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con evaluación enmascarada del resultado final al cual le faltan uno o dos criterios de la clase I a-e, o un estudio de cohorte prospectivo con un grupo adecuado en una población representativa con una evaluación del resultado final enmascarado que cumpla criterios de a-e.

Clase III. Todos los demás estudios controlados en una población representativa, cuyo resultado fue evaluado independientemente mediante medidas objetivas de resultado final.

Clase IV. Evidencia proveniente de estudios no controlados, serie de casos, reporte de casos u opinión de expertos.

Evidencia a la recomendación

Nivel A

Uno o más estudios clase I o dos o más estudios clase II

Nivel B

Uno o más estudios clase II o tres o más estudios clase III

Nivel C

Dos o más estudios de clase III

Nivel U

Ausencia de estudios que completen nivel A, B o C

Nivel R-PPE

Conclusión y recomendación

Conclusión, nivel A:

Es efectivo, infectivo o dañino para una condición particular en una población específica

Recomendación: Se debe hacer o no se debe hacer

Conclusión, nivel B:

Es probablemente efectivo, infectivo o dañino para una condición particular en una población específica

Recomendación: Se debe considerar o no se debe

Conclusión, nivel C:

Es probablemente efectivo, infectivo o dañino para una condición particular en una población específica

Recomendación: Se pudiera considerar o no se debe considerar

Conclusión, nivel U:

Datos insuficientes o inadecuados. Dado el conocimiento actual, el tratamiento no ha sido probado

Recomendación: No se debe realizar

Conclusión, nivel R-PPE:

No evidencia A, B o C, pero es recomendación de Consenso del grupo que elaboró la GC del PPE

Debido a los avances en el conocimiento de la epilepsia, el grupo del PPE pretende actualizar la GC cada cinco años.

Estas GC constituyen una serie de recomendaciones realizadas por un grupo de médicos que tienen un interés especial en el campo de la epilepsia y que trabajan en diversas instituciones del sector salud, aunque sabemos que su aplicabilidad depende de muchos factores. Es importante establecer que en estas GC no existe ningún conflicto de interés, ya que son editorialmente independientes a cualquier financiamiento.

Quiero agradecer el apoyo y la hospitalidad a las autoridades del INNN para realizar la coordinación del Programa; a la Academia Mexicana de Neurología por la publicación en esta revista; a la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica, que apoyó en el proceso de traducción al inglés de las GC; a las autoridades del Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México, quienes me han permitido desde hace más de veinte años trabajar como vocal ejecutivo adjunto del PPE y, sobre todo, a los coordinadores del Programa que trabajaron en este proyecto, para todos ellos y sus familias, a quienes va dedicado este trabajo, mi más amplio reconocimiento.

En todas las GC del PPE, las abreviaturas que utilizamos, son las mismas que se encuentran publicadas en el Libro de Epilepsia de Rubio, Reséndiz, Alonso y Senties, por editorial Alfíl 2016. ISBN 978-607-741-168-0 de las páginas IX, X y XI.

Glosario y abreviaturas

Canalopatías

CACNA1A
CN: canal
R: receptor
N: nicotínico
CA: calcio
CH: acetilcolina
CHRNA4
CHRNA2
GABA: ácido gamma-aminobutírico
GABRG2
GL: glicina
GLRA1
K: potasio
KCNA1
KCNQ2
KCNQ3
NA: sodio
SCN1B

SCN2A
SCN4A
Subunidad (A: α ; B: β ; Q: M; G: γ)

Crisis

CE: crisis epiléptica
CF: crisis focales
CFCAC: crisis focal con alteración de conciencia
CFE: crisis febriles
CFEBTC: crisis focales que evolucionan a bilateral tónico tónico-clónica
CFSAC: crisis focales sin alteración de la conciencia (o desconexión del medio)
CG: crisis generalizadas
CTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas
SE: *status epilepticus* (estado epiléptico)

Electrólitos y neurotransmisores

AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxal propiónico
Ca⁺⁺: calcio
Cl⁻: cloro
GABA: ácido gamma-amino butírico
K⁺: potasio
Mg⁺⁺: magnesio
Na⁺: sodio
NMDA: *N*-metil-d-aspartato

Estructuras neurológicas

BHE: barrera hematoencefálica
LCR: líquido cefalorraquídeo
SNC: sistema nervioso central

Estudio de gabinete

ECoG: electrocorticograma
EEG: electroencefalograma
EKG: electrocardiograma
IRM: imagen por resonancia magnética
IRMf: imagen por resonancia magnética funcional
MEG: magnetoencefalograma
PET: tomografía por emisión de positrones
PL: punción lumbar
PSG: polisomnograma
SPECT: tomografía computarizada de fotón único
TC: tomografía computarizada
Vídeo-EEG: vídeo-electroencefalograma

Genética

AD: autosómico dominante
AR: autosómico recesivo
DNA: ácido desoxirribonucleico
p: brazo corto de un cromosoma
q: brazo largo de un cromosoma
RN: recién nacido
RNA: ácido ribonucleico

Organizaciones

AAN: *American Academy of Neurology* (Academia Americana de Neurología)
AAP: Academia Americana de Pediatría
CAIE: Centros de Atención Integral para la Epilepsia
FDA: *Food and Drug Administration*
GPC-PPE: Guía de Práctica Clínica del Programa Prioritario de Epilepsia
IBE: Bureau Internacional de la Epilepsia
ILAE: *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional contra la Epilepsia)
INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PPE: Programa Prioritario de Epilepsia
SAdE: Sociedad Andaluza de Epilepsia
SAE: Sociedad Americana de Epilepsia

Otras patologías neurológicas

EVC: enfermedad vascular cerebral
TCE: traumatismo craneoencefálico

Rutas de administración

i.m.: intramuscular
i.v.: intravenosa
v.o.: vía oral
s/c: subcutánea
s/l: sublingual

Síndromes y tipos especiales de epilepsia

BECTS: epilepsia benigna con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica)
EDC: epilepsia de difícil control
EGI: epilepsia generalizada idiopática
EMJ: epilepsia mioclónica juvenil
EMT: esclerosis mesial temporal

EMP: epilepsia mioclónica progresiva
SLG: síndrome de Lennox-Gastaut

Miscelánea

BZD: benzodicepinas
FAE: fármaco antiepiléptico

Fármacos antiepilépticos

ACTH Hormona adrenocorticotrópica
ACZ Acetazolamida
ATM Atipamezol
BRV Brivaracetam
CBT Carabersat (SB-204269)
CBZ Carbamazepina
CLB Clobazam
CLP Cloracepato
CZP Clonazepam
DZP Diazepam
EsliCBZ Eslicarbazepina (BIA 2-093)
ESM Etosuximida
FBM Felbamato
FI-FBM Fluorofelbamato
FLN Flunarizina
GBP Gabapentina
HRK Harkoserida
HUP Huperzina A
IVR Isovalroceimida
LCM Lacosamida
LEV Levetiracetam
LiCBZ Licarbazepina
LSG Losigamona
LTG Lamotrigina
LZP Lorazepam
MDL Midazolam
MPB Mefobarbital
MPH Metilfenidato
MSM Metsuximida
NE Ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico
NE Barbexaclona
NE Beclamida
NE Fosfenitoína
NE Trimetadiona
NTZ Nitrazepam
OXC Oxcarbamazepina
PAC Fenacemida
PB Fenobarbital
PGB Pregabalina
PHT Fenitoína
PID Propolisopropilacetamida

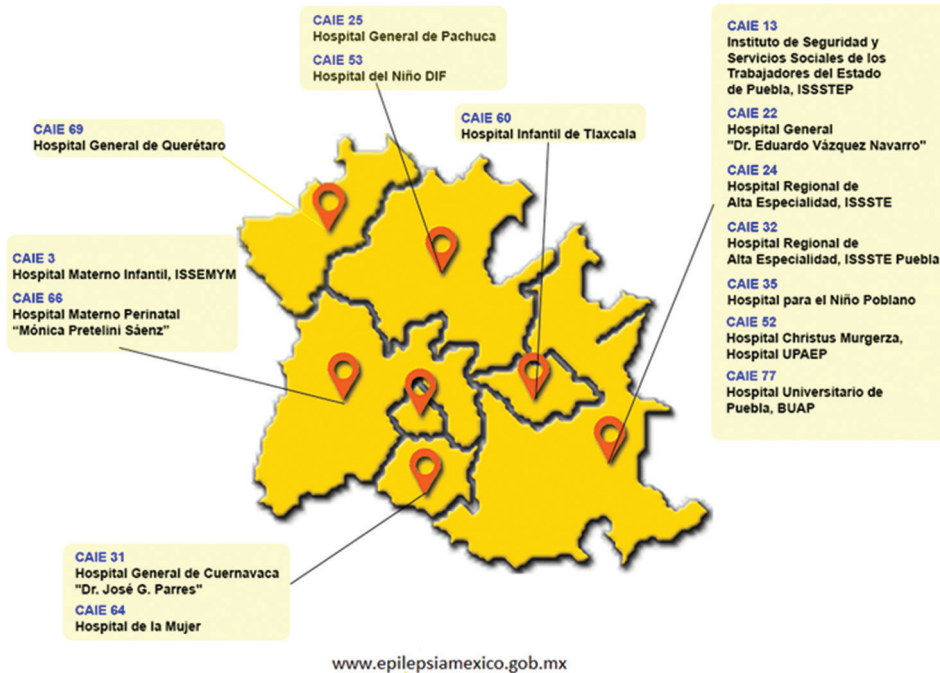
PRM	Primidona	VLT	Valonoctamida
PRO	Progabina	VPA	Valproato
PSM	Fensuximida	VPD	Valpromido
PTR	Feneturida	VPG	Valproilglicinamida
REM	Remacemida	ZNS	Zonisamida
RET	Retigabina (D-23129)	NA	Ganaxolona
RLT	Ralitolina (CI -946)	Carisbamato (RWJ-333369)	
RUF	Rufinamida (SGP33101)	Perampanel	
SFM	Safinamida (PNU-151774E)	ELB-139	
STL	Soretolida (D-2916)	JZP-4	
STM	Seletracetam (ucb 44212)	NS-1209	
STM	Sultiame	CGX-1007	
STP	Estiripentol	SPD-421	
TBT	Tonabersat (SB-220453)	ICA27243	
TGB	Tiagabina	T2000	
TLP	Talampanel (GYKI 53773)	XP-13512*	
TPM	Topiramato	YKP3089	
VCD	Valracemato	NE: no establecida	
VGB	Vigabatrina	NA: no aplicable	
VLR	Valrocemida (TV1901)		

Centros de atención integral para epilepsia CAIE en México

Fuente: Programa Prioritario de Epilepsia (PPE) del Sector Salud [Internet]. [Fecha de última actualización: 17/04/2019]. Disponible en: www.epilepsiamexico.gob.mx



www.epilepsiamexico.gob.mx



- CAIE 1.- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- CAIE 2.- Instituto Nacional de Pediatría.
- CAIE 5.- Hospital Pediátrico de Legaria.
- CAIE 11.- Instituto Nacional de Perinatología.
- CAIE 14.- Hospital General Centro Médico La Raza.
Hosp. Gral. "Dr. Gaudencio González Garza", IMSS.
- CAIE 15.- Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".
- CAIE 28.- Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".
- CAIE 29.- Hospital Central de Alta Especialidad Sur PEMEX.
- CAIE 30.- Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- CAIE 33.- Centro Médico Nacional "20 de Noviembre",
ISSSTE.
- CAIE 37.- Hospital General de México "Dr. Eduardo
Liceaga", Unidad de Pediatría.
- CAIE 45.- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán".
- CAIE 61.- Hospital General "Dr. Manuel Gea González".
- CAIE 72.- Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos",
ISSSTE.
- CAIE 73.- Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de
Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"
CMN Siglo XXI, IMSS.
- CAIE 76.- Hospital Central Norte, PEMEX.



www.epilepsiamexico.gob.mx

Finalmente, un agradecimiento a Jetzabel Fragoso y al Dr. Francisco López, por su apoyo en todas las actividades del PPE.

Dr. Juan Carlos Reséndiz Aparicio
Vocal Ejecutivo Adjunto

Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia

Juan C. Reséndiz-Aparicio^{1*}, Juan C. Pérez-García², Efraín Olivas-Peña³, Enrique García-Cuevas⁴,
Yuridia L. Roque-Villavicencio⁵, Marisela Hernández-Hernández⁶, Jaime I. Castro-Macías⁷ y
Jesús D. Rayo-Mares⁸

¹PPE, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Ciudad de México; ²Hospital Christus Muguerza, UPAEP, Puebla; ³Hospital de la Mujer, Yauatepec, Morelos; ⁴Hospital General Acapulco, SSA, Guerrero; ⁵Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco; ⁶Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México; ⁷Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, SSA, León, Guanajuato; ⁸Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

La definición actual de epilepsia propone tres posibilidades para considerar este diagnóstico, la primera cuando un paciente tiene dos o más crisis no provocadas o reflejas separadas en 24 horas, la segunda una crisis no provocada o refleja con una probabilidad de seguir presentando crisis de por lo menos el 60% y la tercera, la presencia de un síndrome epiléptico. La clasificación del tipo de crisis las divide según tres posibilidades de inicio: las de inicio focal, generalizado y desconocido. Las crisis focales se pueden subclasificar en aquellas que tiene pérdida o no de la consciencia, para posteriormente categorizar si los síntomas son motores o no motores y dar un descriptor del evento, que no es otra cosa sino la descripción de síntomas y signos que presenta el paciente en su crisis. La clasificación del tipo de epilepsia propone tres niveles diagnósticos: el primero relacionado con el tipo de crisis, el segundo con el tipo de epilepsia y el tercero con el tipo de síndrome epiléptico, sin olvidar la etiología y la comorbilidad. Estos conceptos son básicos en el abordaje de cualquier paciente que presenta epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia. Definición. Clasificación.

Clinical guidelines. Definition and classification of epilepsy

Abstract

The current definition of epilepsy proposes three possibilities in which to consider this diagnosis, the first when a patient has two or more unprovoked or reflex seizures separated in 24 h, the second, an unprovoked or reflected seizure with a probability of continuing to present seizures of at least 60%, and the third, the presence of an epileptic syndrome. The classification of the type of seizure divides them into three possibilities depending on how they begin: those of focal, generalized and unknown initiation. Focal seizures can be subclassified in those that have loss or not consciousness, and then categorized depending on whether the symptoms are motor or non-motor, and give a descriptor of the event, which is nothing else but the description of symptoms and signs that presents the patient in the seizure. The classification of the type of epilepsy proposes three diagnostic levels: the first related to the type of seizure, the second to the type of epilepsy and the third to the type of epileptic syndrome, without forgetting the etiology and comorbidity. These concepts are basic in the approach of any patient who presents epilepsy.

Key words: Epilepsy. Definition. Classification.

Correspondencia:

*Juan Carlos Reséndiz-Aparicio

E-mail: jc_doc@yahoo.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000052

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):7-12

www.revexneurociencia.com

Introducción

Al ser esta una Guía Clínica, su desarrollo estará basado en preguntas de investigación bajo la metodología PICO; se desarrollarán las respuestas a estas y se dará una recomendación al final. En esta Guía Clínica no se mencionan grados de evidencia, ya que la bibliografía que se toma en cuenta son los artículos actuales de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)¹⁻³, que es el órgano oficial mundial de esta enfermedad, y no es una revisión de la evidencia disponible. La ILAE con sus grupos de trabajo planea que en todo el mundo utilicemos la misma terminología.

¿Qué es una crisis epiléptica?

Se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva del cerebro⁴.

¿Qué es una crisis no provocada?

El término no provocado implica la ausencia de un factor temporal o reversible que reduzca el umbral para presentar crisis epilépticas y provoque en ese momento, una crisis. Lo opuesto a un fenómeno de esta naturaleza es una crisis sintomática aguda, que se define como aquella crisis que ocurre en relación temporal durante el insulto cerebral, que puede ser metabólico, infeccioso, tóxico, estructural o inflamatorio^{4,5}.

¿Cuál es la definición actual de epilepsia?

Se establece el diagnóstico de epilepsia en cualquiera de las siguientes situaciones⁴:

- Dos o más crisis no provocadas o reflejas que ocurren con más de 24 horas de diferencia.
- Una crisis no provocada o refleja y una probabilidad de crisis futuras de al menos un 60% (rango similar al riesgo de recurrencia general, después de dos crisis no provocadas, que aparecen en los próximos 10 años).
- El diagnóstico de un síndrome epiléptico.

¿A qué se le llama riesgo de recurrencia de crisis epiléptica?

Los eventos que se ha documentado que aumentan en riesgo de recurrencia de crisis epilépticas son: la enfermedad vascular cerebral tanto isquémica como hemorrágica, el traumatismo craneoencefálico,

cuando se encuentra actividad eléctrica anormal en el electroencefalograma (EEG) compatible con la crisis epiléptica o cuando un estudio de resonancia de cráneo muestra una lesión compatible con la crisis⁵. Si un paciente después de una primera crisis no provocada tiene una predisposición continuada a la generación de crisis, con un riesgo de al menos un 60%, debería considerarse el diagnóstico de epilepsia⁴. De no ser así, entonces para establecer este diagnóstico debe considerarse la opción uno (dos o más crisis no provocadas con un intervalo mayor a 24 horas entre ellas).

La epilepsia se considera resuelta en aquellos pacientes que tiene un síndrome epiléptico dependiente de la edad, pero que han alcanzado una edad mayor a la correspondiente para el síndrome específico, o bien en los pacientes que han permanecido libres de crisis durante los últimos diez años, sin tomar medicamentos antiepilépticos durante los últimos cinco años⁴.

¿Cuál es la clasificación actual por tipo de crisis en epilepsia?

La ILAE decidió modificar el sistema clasificación de las crisis epilépticas de 1981⁶ y actualizar la del 2010⁷. La clasificación tiene tres apartados dependiendo de los síntomas de inicio del paciente: crisis de inicio focal, crisis de inicio generalizado y crisis de inicio desconocido. Las crisis de inicio focal se originan dentro de redes limitadas a un hemisferio, pueden ser localizadas o más ampliamente distribuidas. Las crisis generalizadas son aquellas que se originan en un punto con una amplia y rápida participación de redes distribuidas bilateralmente. Y las crisis en las que no se puede decidir si son de inicio focal o generalizado con un nivel de confianza del 80%, se deben considerar de inicio desconocido (Fig. 1).

¿Cómo se subclassifican actualmente las crisis epilépticas de inicio focal?

El estado de consciencia es un diferenciador del tipo de crisis en las crisis focales^{1,2}. Por consciencia (con «sc») se entiende la relación de uno mismo con el medio externo; establecemos consciencia en epilepsia como el estado mental, con aspectos tanto objetivos como subjetivos, que comprende un sentido de uno mismo como entidad única, con capacidad de respuesta y memoria. Una crisis focal se clasifica por el grado de consciencia durante el inicio de la crisis y que puede alterarse en cualquier momento del evento.

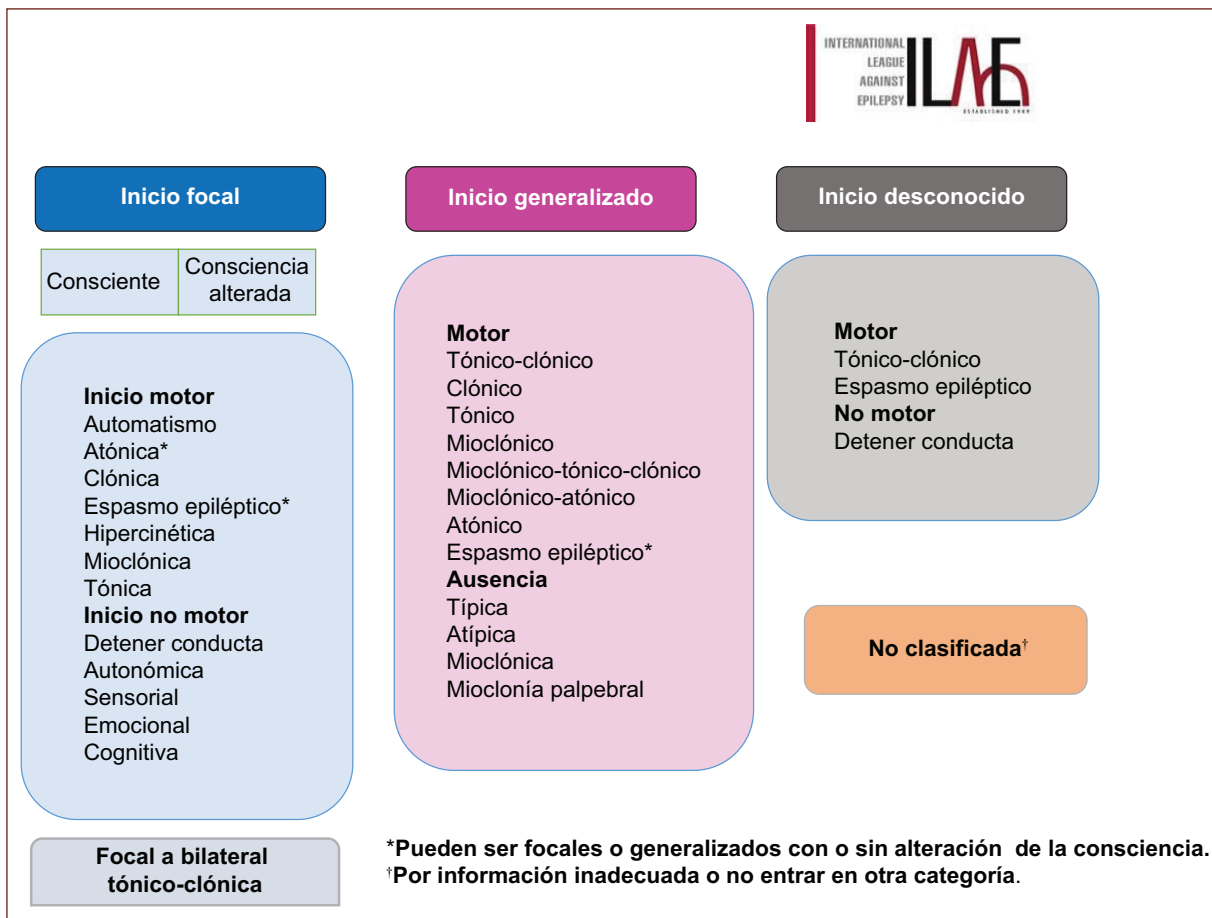


Figura 1. Clasificación por tipo de crisis. Liga Internacional contra la Epilepsia, 2017.

Las crisis focales con o sin alteración de la consciencia también pueden subclasificarse según inicien con síntoma motores o no motores y posteriormente se recomienda añadir algo que, en la clasificación de 2017, se denominan «Descriptor», los cuales son síntomas y signos que presenta el paciente durante la crisis^{1,2}. Los descriptores se han dividido en seis grupos: motores, automatismos, sensitivos, emocionales, cognitivos o autonómicos. Para recordar de una manera fácil estos descriptores, puede utilizarse la nemotecnia MASECA, que es la marca de una masa para hacer tortillas, muy famosa en México⁸.

¿Cómo se dividen los síntomas o signos en las crisis focales?

– Motores. Involucro de la musculatura en cualquier forma, un incremento (positivo) o disminución (negativo) en la contracción muscular para producir un movimiento. Los más frecuentes son: arresto motor, astático,

clónico, disartria, distónico, empuje pélvico, figura de 4, hipocinético, hipercinético, descoordinación, jacksoniano, mioclónico, parálisis, paresia, pedaleo, postura de esgrimista y versivo.

- La confusión clínica más frecuente es diferenciar las crisis clónicas de las mioclónicas. Una crisis clónica es un movimiento, ya sea simétrico o asimétrico, que es repetitivo, regular y que involucra los mismos grupos musculares. Crisis mioclónica es una contracción súbita, breve (< 100 ms), involuntaria, única o múltiple de los músculos o grupos musculares de topografía variable (axial, extremidad proximal, distal). El mioclono es menos repetitivo y sostenido.
- Automatismos. Actividad motora más o menos coordinada que ocurre generalmente cuando la cognición está deteriorada y en el cual el sujeto está después generalmente (pero no siempre) amnésico. Habitualmente se asemeja a un movimiento voluntario, los más frecuentes son: agresión, manuales, orofaciales,

de perseverancia, sexuales, desvestirse, vocalización, caminar o correr.

- Sensoriales. Relacionados con sensaciones, por lo tanto, no son signos en este caso, sino solo síntomas. Los que se reportan con mayor frecuencia son: síntomas auditivos, gustativos, olfatorios, somatosensoriales, vestibulares, visuales y dolor específicamente.
- Emocionales. Son crisis que se presentan como una emoción como un rasgo prominente inicial como miedo, alegría o euforia espontánea, risa, llanto, que se dan en ráfagas o brotes.
- Cognitivos. Los datos que con mayor frecuencia se reportan en este grupo son: acalculia, afasia, alteración en la atención, fenómenos de lo ya visto o de lo jamás visto, disfasia, ilusiones, alteración de la memoria, pensamiento forzado, respuesta alterada o alucinación.
- Autonómicas. Alteración de la función del sistema nervioso autónomo, que puede implicar aparato cardiovascular, pupilas, diaforesis, aparato gastrointestinal, vasomotor y funciones de termorregulación.

En las crisis focales aparecen dos apartados que no teníamos en clasificaciones anteriores, el espasmo epiléptico (antes solo se clasificaban dentro de las crisis generalizadas) y el otro es la detención de la conducta^{1,2}.

Una crisis de inicio focal con deterioro o no de la consciencia, motora o no motora puede progresar a una actividad tónico-clónica bilateral. El término anterior utilizado para este tipo de crisis era parcial secundariamente generalizada. En la actualidad debemos clasificarla como crisis de inicio focal que evoluciona a crisis bilateral tónico-clónica.

Utilizar el término bilateral tónico-clónica para la crisis focal que se propaga a ambos hemisferios cerebrales, y el de generalizada para la crisis que aparentemente se origina simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales.

¿Cómo se clasifican actualmente las crisis epilépticas generalizadas?

Se dividen en crisis con síntomas motores o no motores. Con síntomas motores se encuentran las crisis tónico-clónicas generalizadas, las clónicas, tónicas, mioclónicas, mioclónico-tónico-clónicas, mioclono-atónicas, atónicas y el espasmo epiléptico, y de las no motoras, las ausencias^{1,2}. Una crisis mioclónica-tónico-clónica es un tipo de crisis generalizada que no estaba incluida en las clasificaciones previas. Estas crisis implican una o varias sacudidas (mioclónicas) bilaterales de extremidades, seguidas de una crisis

tónico-clónica^{1,2,8}. La atónica es una crisis con pérdida repentina o disminución del tono muscular que involucra la musculatura de la cabeza, el tronco, la mandíbula o las extremidades.

El espasmo epiléptico suele ser más sostenido que un movimiento mioclónico, pero no tan sostenido como una crisis tónica, que ocurre frecuentemente en racimos o salvas. Los espasmos infantiles son los más frecuentes, pero pueden ocurrir en todas las edades.

Las crisis de ausencias se describen en cuatro posibles formas de presentación: ausencias típicas, ausencias atípicas, ausencias mioclónicas y ausencias con mioclonía palpebral.

La ausencia típica es de inicio repentino, interrumpiendo la actividad en curso, mirada fija, el paciente no responde cuando se le habla, con una duración de segundos a medio minuto y con recuperación muy rápida. Es importante recordar que la palabra ausencia no es sinónimo de fijación de la mirada, ya que también se puede encontrar este dato en crisis de inicio focal².

La ausencia atípica es una crisis de ausencia con cambios en el tono que son más pronunciados que en la ausencia típica, el inicio o el término no es abrupto. En la ausencia mioclónica se presenta contracción súbita breve (< 100 ms), involuntaria no repetitiva ni sostenida y ausencia. En la ausencia con mioclonía palpebral se observa sacudida de párpados a una frecuencia de menos de 3 por segundo, comúnmente con ojos desviados hacia arriba, de duración generalmente de menos de 10 segundos, precipitados con frecuencia por el cierre ocular, con alta posibilidad de fotosensibilidad.

¿Cuándo clasificamos una crisis epiléptica en apartado de inicio desconocido o no clasificable?

Cuando no tenemos la evidencia del inicio de la crisis, focal o generalizada, se puede clasificar en el apartado crisis de inicio desconocido y en este caso se puede hacer una clasificación limitada con los hallazgos observados.

El apartado «No Clasificada» se aplica al tipo de crisis en el que no se obtienen los datos descritos en la Clasificación de la ILAE de 2017, ya sea porque la información es inadecuada o por las características inusuales^{1,2}.

¿Cómo se clasifican la epilepsia y los síndromes epilépticos?

A partir de abril de 2017 la Clasificación de la Epilepsia de la ILAE establece tres niveles de diagnóstico: el

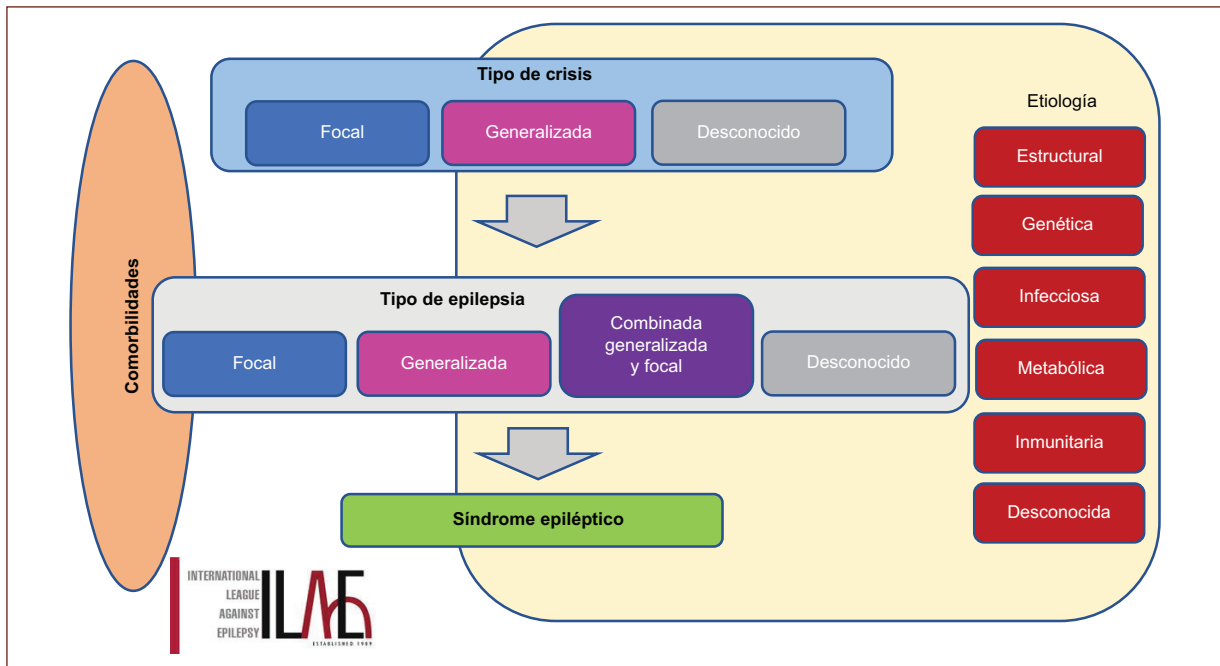


Figura 2. Clasificación de Epilepsia. Liga Internacional contra la Epilepsia, 2017.

primer nivel es el tipo de crisis, que incorpora todos los conceptos de lo revisado con anterioridad, focal, generalizada o de inicio desconocido; y agregamos dos conceptos importantes en todos los niveles diagnósticos, la comorbilidad (entidades patológicas asociadas) con que cursa el paciente y la etiología. Algunos pacientes solo pueden quedarse en este nivel de diagnóstico porque no se tiene posibilidad de estudiarse más y esto puede ser válido o bien el primer paso en su evaluación. El segundo nivel diagnóstico se aplica cuando tenemos por lo menos un EEG y un estudio de imagen cerebral. En este nivel se tendrá que establecer el tipo de epilepsia, que puede ser focal, generalizada, combinada (esto es tanto crisis focales, como generalizadas, lo que ocurre con frecuencia en varios síndromes epilépticos) o bien desconocido. El diagnóstico etiológico puede ser en cualquiera de los siguientes campos: estructural, genético, infeccioso, metabólico, inmunitario o desconocido. En ocasiones se puede tener más de una etiología en un mismo paciente; por ejemplo, un paciente con esclerosis tuberosa que tiene tuberosidades corticales, por lo que nos daría una etiología estructural, pero también genética por su enfermedad de base. El tercer nivel de diagnóstico lo constituye el síndrome epiléptico. Un conjunto de características comunes que incorporan tipos de crisis, hallazgos específicos del EEG, características en estudios de imagen, con frecuencia dependientes de edad, edad de inicio y

remisión cuando aplica, factores desencadenantes específicos, variaciones durante el día, en ocasiones pronóstico, comorbilidades distintivas tanto intelectuales como psiquiátricas y pueden tener implicaciones etiológicas y de tratamiento. Esta clasificación elimina el término benigno, que se ha sustituido por los términos autolimitado o respondedor a fármaco (Fig. 2).

Los síndromes epilépticos pueden ser clasificados por grupos de edad, como se estableció en la clasificación de la ILAE del 2010⁷, pero es tema de otra Guía.

¿Cómo se clasifican las crisis y la epilepsia en el recién nacido?

Existen varias clasificaciones de las crisis neonatales. La clasificación de Volpe⁹ considera los hallazgos clínicos (es más utilizada por pediatras y neonatólogos) y la clasificación de Mizrahi¹⁰ considera el origen fisiopatológico, sea epiléptico o no epiléptico. En 2018 la ILAE dio a conocer una nueva propuesta para clasificar las crisis del recién nacido que abarca cuatro apartados, a saber: presentación que se establece en el recién nacido críticamente enfermo a quien se debe vigilar ante la posibilidad de crisis; diagnóstico mediante la realización de vídeo-EEG; manifestación que podrá ser mediante signos clínicos o bien únicamente con datos electroencefalográficos; y el cuarto, el tipo de crisis que podrá ser con síntoma motor agregado, el término secuencial se

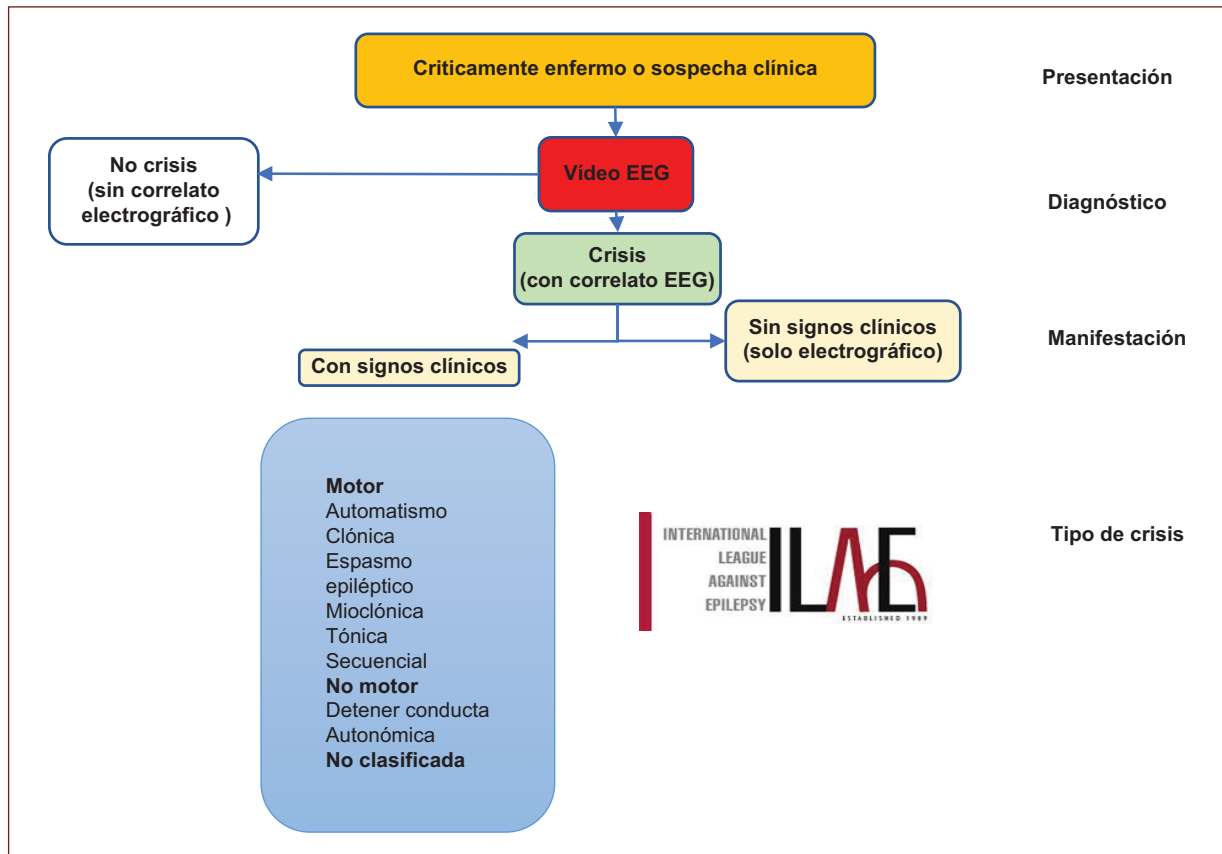


Figura 3. Esquema de propuesta de clasificación de crisis del recién nacido.

constituye cuando los síntomas en el recién nacido van en secuencia motora y las crisis de tipo no motor (Fig. 3).

Recomendación	Grado de recomendación
Es deseable que los profesionales de salud conozcan la definición actual de epilepsia para poderla aplicar	R-PPE
Es deseable que los profesionales de salud conozcan y apliquen la clasificación actual del tipo de crisis epilépticas y de las epilepsias	R- PPE

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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;58:522-30.
2. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-42.
3. 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; 58:512-21.
4. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, et al. Definición clínica práctica de la epilepsia. Separata en español reproducida de *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
5. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al.; ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 7):2-6.
6. Bancaud J, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss F, Penry K. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
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;51:676-85.
8. Rubio F, Resendiz JC, Alonso MA, Senties H. *Epilepsia*. 1st ed. México: Editorial Alfil; 2016. p. 27-42.
9. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics*. 1989;84:422-8.
10. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37:1837-44.

Guía clínica. Manejo de crisis epilépticas en el Servicio de Urgencias

José Visoso-Franco¹, Liliana Romero-Ocampo², José A. Santos-Zambrano³, Alberto Serrano-González⁴ y Elvira Castro-Martínez^{5*}

¹Hospital Regional de Especialidades, ISSSTE, León, Guanajuato; ²Hospital Central Norte, PEMEX, y Hospital General de La Raza CMN, Especialidades IMSS; ³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; ⁴Hospital Pediátrico Legaria; ⁵Hospital General Dr. Manuel Gea González e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México

Resumen

Esta guía de epilepsia contiene niveles de evidencia y recomendaciones con base en el método científico y su principal función es proporcionar al médico que se encuentra en el Servicio de Urgencias un claro abordaje diagnóstico en el actuar frente al paciente, ya sea niño o adulto, que acude con crisis epilépticas (CE) y/o epilepsia. El objetivo es unificar los criterios que garanticen la atención integral basada en la adecuada toma de decisiones, beneficiando así al paciente al llevar a cabo un análisis individualizado mediante la correcta anamnesis, exploración física y los estudios precisos de laboratorio e imagen, lo que permitirá indicar las medidas clínicas y farmacológicas pertinentes para la intervención oportuna, evitando así las complicaciones y en lo posible, la recurrencia de las CE.

Palabras clave: Crisis epilépticas. Epilepsia. Tratamiento en servicio de urgencias.

Clinical guideline. Management of seizures in the emergency room

Abstract

This clinical guideline on epilepsy contains levels of evidence and recommendations based on the scientific method. Its primary function is to provide emergency medicine physicians a clear diagnostic approach when they faced a pediatric or adult patient with epileptic seizures (ES) or epilepsy. The objective is to unify criteria; this will ensure integral health care, based on adequate decision-making, benefiting the patient through the individualized analysis of a correct anamnesis, physical examination, precise indication of laboratory, and image diagnostic tests that will allow the pertinent clinical and pharmacological treatment for opportune interventions, avoiding complications, and whenever possible, the recurrence of the ES.

Key words: Seizures. Epilepsy. Treatment in the emergency room.

Correspondencia:

*Elvira Castro Martínez

E-mail: elviracastrom@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 01-02-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000053

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):13-18

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades que más afecta la calidad de vida de los pacientes debido a sus implicaciones neurobiológicas, psicológicas y sociales. Las crisis epilépticas (CE) son una causa común de ingreso al Servicio de Urgencias (SU) y constituyen 1 millón o un 1% de todas las visitas al SU. El costo anual prehospitalario y en el SU se ha estimado en 1 billón de dólares. El enfoque de la atención al paciente con el uso de guías clínicas intenta garantizar la asertividad en la mejora del diagnóstico y tratamiento de este padecimiento¹⁻³.

Las recomendaciones para la búsqueda científica fueron la localización selectiva de palabras clave en PubMed-MEDLINE, Biblioteca Cochrane, consulta de otras Guías de Práctica Clínica (GPC) y recomendaciones de otras sociedades científicas.

Se determinó que las preguntas que responder son:

1. ¿Qué datos clínicos deben buscarse intencionadamente en la anamnesis del paciente que acude con CE al SU?
2. ¿Qué estudios de laboratorio deben ser realizados en el paciente con una primera CE en el SU?
3. ¿En qué situaciones debe realizarse un electroencefalograma (EEG) en el paciente con CE en el SU?
4. ¿En qué situaciones se debe realizar un estudio de neuroimagen en el paciente que acude al SU por CE (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM] del encéfalo)?
5. ¿En qué situaciones se debe iniciar tratamiento con fármaco antiepiléptico (FAE) ante una primera CE en el SU?

¿Qué datos clínicos deben buscarse intencionadamente en la anamnesis del paciente que acude con crisis epiléptica al Servicio de Urgencias?

Recomendación (Figs. 1-3)	Grado de recomendación
Identificar los posibles factores precipitantes de crisis: <ul style="list-style-type: none"> – Fiebre, enfermedad sistémica concomitante o infección. – Historia de enfermedad neurológica previa – Trauma – Ingestión de medicamentos o tóxicos. – Inmunizaciones recientes. – 0 historia familiar de crisis epilépticas. 	D NICE, 2012 ⁴ R Solari, 2011 ⁵
El personal implicado en la valoración inicial de un paciente en el SU deberá identificar e interrogar: <ul style="list-style-type: none"> – Afectación del estado de consciencia. 	D NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶

<ul style="list-style-type: none"> – Tipo y topografía de actividad motora. – Síntomas sensoriales. – Síntomas autonómicos. – Síntomas psíquicos. – Conducta preictal, ictal y postictal. 	
Es necesario para el diagnóstico adecuado obtener información acerca de: <ul style="list-style-type: none"> – Patología perinatal. – Características del desarrollo psicomotor. – Problemas de aprendizaje. – Otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. 	3 NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶
Se recomienda realizar una exploración neurológica dirigida a la búsqueda de signos de: <ul style="list-style-type: none"> – Hipertensión intracraneal. – Irritación meníngea. – Déficit neurológico focal u otra urgencia neurológica. 	D NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶

¿Qué estudios de laboratorio deben ser realizados en el paciente con una primera crisis epiléptica en el Servicio de Urgencias?

Recomendación	Grado de recomendación
No se considera necesaria la realización de estudios de laboratorio en el paciente que ha presentado una primera CE con recuperación total, a menos que existan datos específicos que la justifiquen.	3 NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶
En todo paciente que presenta CE con deshidratación debido a vómito, diarrea y deterioro progresivo o persistente del estado de consciencia, se recomienda realizar: <ul style="list-style-type: none"> – Biometría hemática. – Glucosa, sodio y electrolitos séricos. – Prueba de embarazo. 	D NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶
Se sugiere realizar PL a todo paciente que presente una primera CE y se tenga la sospecha de infección del SNC, hemorragia subaracnoidea con tomografía craneal no diagnóstica, pacientes con sospecha o infección por VIH, menores de 6 meses de edad.	D NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶
No está indicada la realización de PL en pacientes que presentaron una primera CE y tuvieron recuperación total del estado basal.	R SAde, 2015 ⁶
Se recomienda individualizar cada caso al solicitar pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial de eventos paroxísticos no epilépticos.	D NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶
Se sugiere realizar examen toxicológico en caso de sospecha de abuso de sustancias psicoactivas o exposición a tóxicos específicos.	D NICE, 2012 ⁴ R SAde, 2015 ⁶

En pacientes con diagnóstico conocido de epilepsia, tras una nueva CE no es necesario realizar ninguna prueba complementaria; se sugiere únicamente ante la sospecha de: falla en la eficacia farmacológica, intoxicación, incumplimiento terapéutico o cambio en el patrón de crisis.	R SAdE, 2015 ⁶
--	-------------------------------------

CE: crisis epiléptica; PL: punción lumbar; SNC: sistema nervioso central.

¿En qué situaciones debe realizarse un EEG en el paciente con crisis epiléptica en el Servicio de Urgencias?

Recomendación	Grado de recomendación
No existe evidencia de que un EEG de urgencia tenga implicación en el tratamiento inmediato; por lo que se contemplan pocas indicaciones: – Sospecha de estado epiléptico no convulsivo o sutil. – En el estudio del coma de causa desconocida. – Sospecha de encefalitis herpética.	IV SAdE, 2015 ⁶
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE y que retornan a su situación basal no está indicada la realización de EEG urgente de forma sistemática.	R SAdE, 2015 ⁶
El EEG poscrítico en un SU es un estudio diagnóstico útil para: – Apoyar el diagnóstico de epilepsia. – Determinar el tipo de epilepsia y de síndrome epiléptico en función de la clínica y actividad ictal. – Valorar el riesgo de recurrencia de CE. – Apoyar las decisiones terapéuticas.	2+ SIGN, 2015 ⁷ 3 NICE, 2012 ⁴ R SAdE, 2015 ⁶

CE: crisis epiléptica; EEG: electroencefalograma; SU: Servicio de Urgencias.

¿En qué situaciones se debe realizar un estudio de neuroimagen en el paciente que acude al Servicio de Urgencias por crisis epiléptica (TC o RM de encéfalo)?

Recomendación	Grado de recomendación
Se debe realizar TC de encéfalo en situaciones urgentes; sin embargo, su realización no sustituye a la RM de encéfalo de forma programada.	B SAdE, 2015 ⁶
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una CE se puede considerar TC de encéfalo urgente si no es posible realizar una RM craneal en los primeros 3 días.	R SAdE, 2015 ⁶
En el paciente con una primera CE se recomienda realizar un estudio de neuroimagen, TC y/o RM de encéfalo (primera elección) en las siguientes situaciones: – CE focales.	B SAdE, 2015 ⁶ C NICE, 2012 ⁴ R

– Déficit neurológico focal. – Alteración persistente del estado mental. – Traumatismo craneal reciente. – Cáncer. – Sospecha de infección por VIH/ inmunosupresión. – Diátesis hemorrágica. – Menores de 2 años de edad. – Cefalea persistente. – Signos meníngeos. – Signos de hipertensión intracraneana.	Ghofrani, 2013 ⁸ Arahamian, et al., 2014 ⁹ Michoulas, et al., 2011 ¹⁰
No es útil realizar estudio de imagen en: – Crisis febril simple. – CE de ausencia. – Certeza de CE de etiología metabólica.	R SAdE, 2015 ⁶

CE: crisis epiléptica; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; SU: Servicio de Urgencias.

¿En qué situaciones se debe iniciar tratamiento con fármaco antiepiléptico ante una primera crisis epiléptica en el Servicio de Urgencias?

Recomendación	Grado de recomendación
Al decidir el inicio del tratamiento con FAE después de una primera CE en un SU, se recomienda considerar: – La probabilidad de recurrencia. – La eficacia y toxicidad de los medicamentos.	C NICE, 2012 ⁴ R Bergey G, 2016 ¹¹
Se recomienda que la prescripción de FAE después de la primera CE sea valorada por un profesional calificado y se individualice cada caso.	A NICE, 2012 ⁴ R Leone, et al., 2016 ¹² C NICE, 2012 ⁴ R Bergey, 2016 ¹¹
Se recomienda el inicio de tratamiento antiepiléptico en pacientes que presenten factores de riesgo: – Lesión cerebral previa (crisis sintomáticas remotas). – CE focales. – CE durante el sueño. – Historia familiar de epilepsia. – Examen neurológico anormal. – Retraso psicomotor. – Estado epiléptico. – EEG anormal. – Anormalidades en el estudio de imagen.	C NICE, 2012 ⁴ R Michoulas, et al., 2011 ¹⁰ R Bergey, 2016 ¹¹ R Ghofrani, 2013 ⁸ R Krumholz, et al., 2015 ¹³
Durante el inicio del tratamiento antiepiléptico, se recomienda considerar el riesgo de empeoramiento de crisis: – La fenitoína agrava las crisis de ausencia y mioclónicas. – La carbamazepina y la oxcarbazepina exacerban las crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas.	D NICE, 2012 ⁴ R SAdE, 2015 ⁶

CE: crisis epiléptica; EEG: electroencefalograma; FAE: fármaco antiepiléptico.

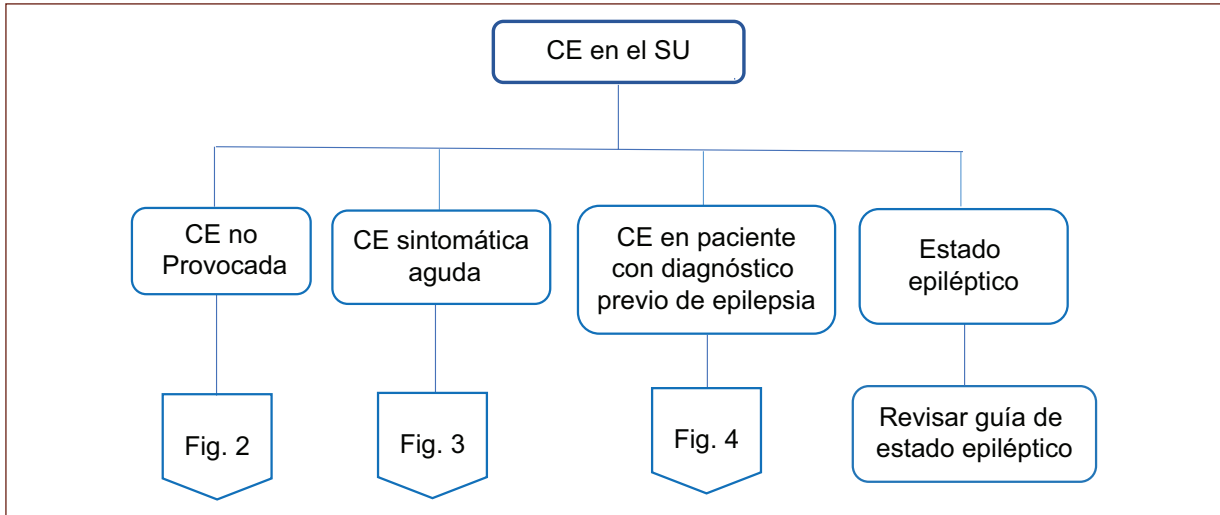


Figura 1. Algoritmo de manejo de crisis epiléptica (CE) en el Servicio de Urgencias (SU).

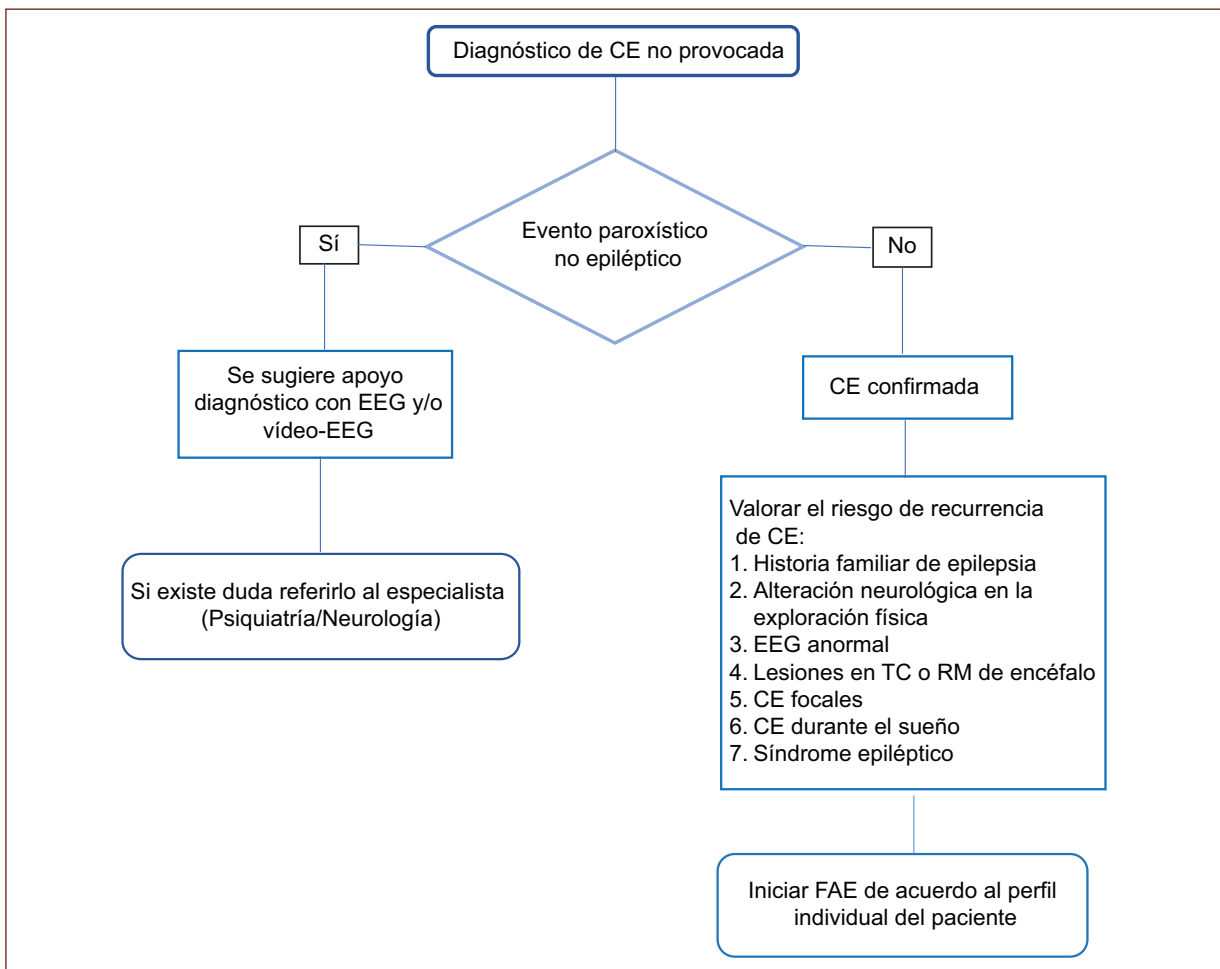


Figura 2. Crisis epiléptica no provocada.

CE: crisis epiléptica; EEG: electroencefalograma; FAE: fármaco antiepiléptico; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

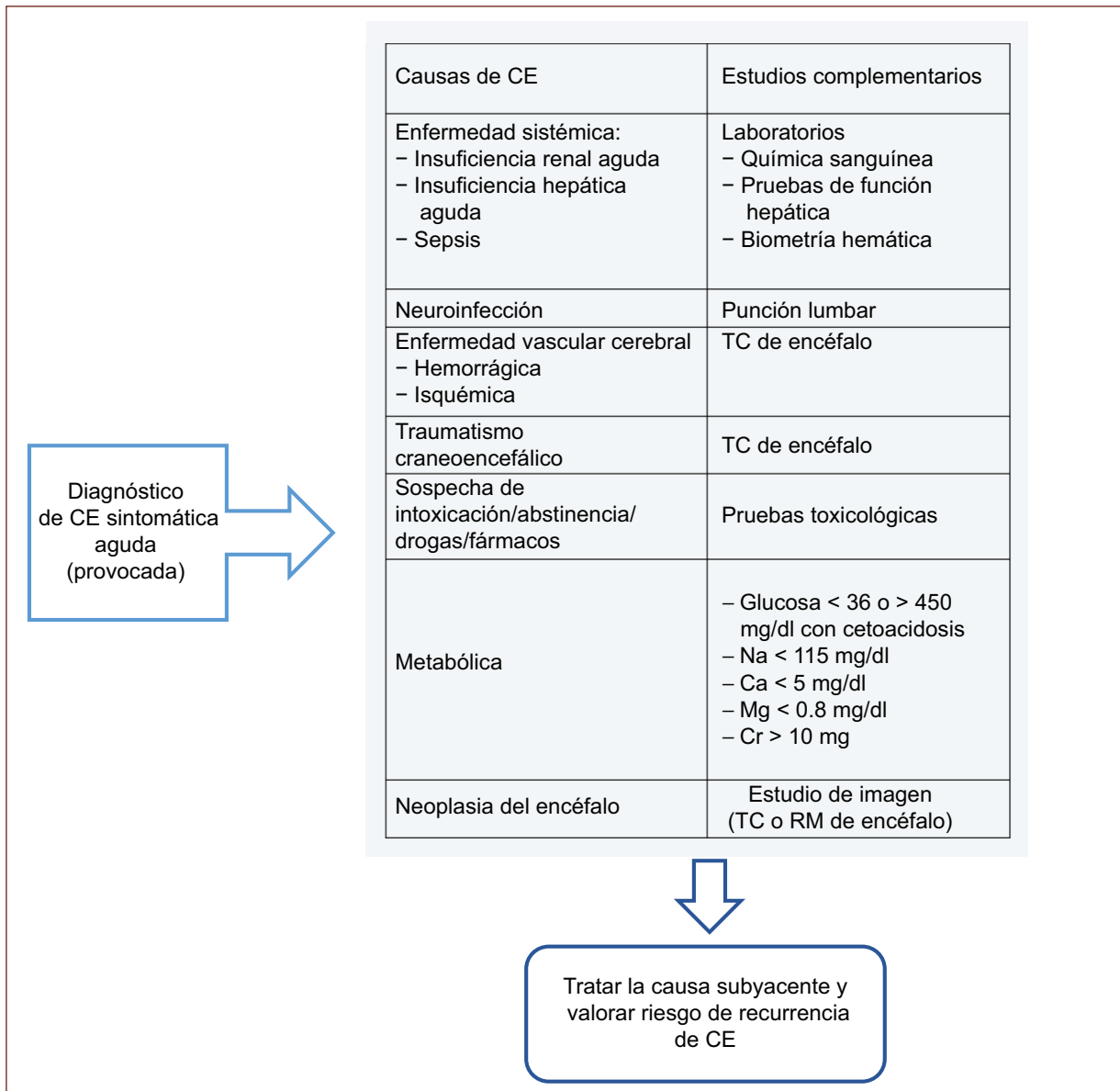


Figura 3. Crisis epiléptica sintomática aguda (provocada).

Ca: calcio; CE: crisis epiléptica; Mg: magnesio; Na: sodio; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

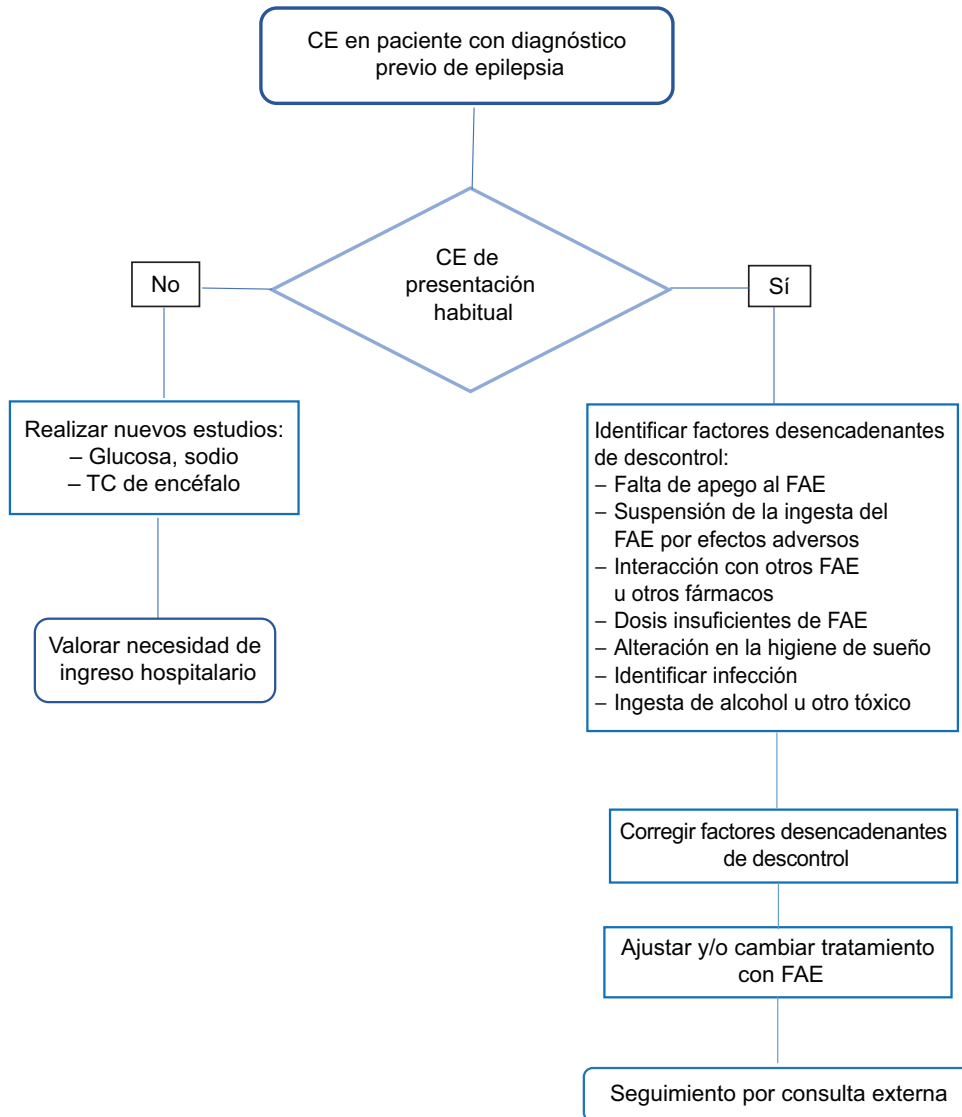
Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Algoritmo. Manejo de crisis epiléptica en la sala de emergencias



Bibliografía

- Mercadé Cerdà JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la sociedad española de neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurología*. 2016;31:121-9.
- Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, Green AR, Camargo CA Jr. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med*. 2008;1:97-105.
- Martindale JL, Goldstein JN, Pallin DJ. Emergency department seizure epidemiology. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29:15-27.
- National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK) (NICE Clinical Guidelines, No. 137); 2012.
- Solari BF. Crisis epilépticas en la población infantil. *Rev Med Clin Condes*. 2011;22:647-54.
- Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia. Barcelona: Sociedad Andaluza de Epilepsia; 2015.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2015.
- Ghofrani M. Approach to the first unprovoked seizure-PART I. *Iran J Child Neurol*. 2013;7:1-5.
- Aprahamian N, Harper MB, Prabhu SP, Monuteaux MC, Sadiq Z, Torres A, et al. Pediatric first time non-febrile seizure with focal manifestations: is emergent imaging indicated? *Seizure*. 2014;23:740-5.
- Michoulas A, Farrell K, Connolly M. Approach to a child with a first afebrile seizure. *BCM J*. 2011;53:274-7.
- Bergey GK. Management of a first seizure. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22:38-50.
- Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD007144.
- 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. *Epilepsy Curr*. 2015;15:144-52.

Guía clínica. Manejo de la primera crisis epiléptica no provocada en adultos y niños

José A. Gien-López^{1*}, Raymundo A. Cuevas-Escalante², Enrique García-Cuevas³, María R. Márquez-Estudillo⁴, Blanca E. Villaseñor-Anguiano⁵, Raúl Leal-Cantú⁶ y Ramón E. Jiménez-Arredondo⁷

¹Hospital Regional N.º1 IMSS, Mérida, Yucatán; ²Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala; ³Hospital General Acapulco, Guerrero; ⁴Hospital Regional de Puebla, ISSSTE, Puebla; ⁵Hospital General de Zona N.º1, Colima; ⁶Hospital Civil Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán; ⁷Hospital General de Zona N.º1 Luis Ernesto Miramontes Cárdenas, IMSS, Tepic, Nayarit. México

Resumen

Las crisis epilépticas no provocadas representan un reto en la consulta de neurología. La identificación de la primera crisis no provocada debe ser el primer paso para el adecuado tratamiento. Para ello existen diferentes herramientas paraclínicas que ayudan al diagnóstico y establecen porcentajes de riesgo de segunda crisis o presencia de epilepsia, así como los factores de recurrencia de una crisis epiléptica no provocada de primera vez. Igualmente se abordan las indicaciones de tratamiento farmacológico para la primera crisis epiléptica no provocada y avanzamos hacia las indicaciones de referencia al siguiente nivel de atención médica. Un componente importante del manejo después de la primera crisis no provocada son las recomendaciones a pacientes o familia después de la primera crisis epiléptica de primera vez, que de igual manera se aborda en esta sección. Esta guía mexicana se elaboró tomando en cuenta los recursos de nuestros hospitales para herramientas diagnósticas en medio público y privado.

Palabras clave: Epilepsia. Epilepsia no provocada. Guía.

Clinical guideline. Management of first unprovoked seizure in adults and children

Abstract

Unprovoked seizures represent a challenge in the neurology office consult. Proper identification of the first unprovoked seizure must be the first step of the adequate treatment and for this there are different diagnostic tools that help in the establishment of percentage risk of a second seizure or the presence of epilepsy, as well as recurrence factors for a first time unprovoked seizure. Likewise, indication for pharmacological treatment for the first unprovoked seizure is described and we move forward to the reference to the next level of medical attention. One important component of the management after the first unprovoked crisis are the nonmedical recommendations to the patient and family after the first unprovoked seizure. This Mexican Guideline was elaborated accounting the resources available of our hospitals and the diagnostic tools in both public and private hospitals.

Key words: Epilepsy. Unprovoked epilepsy. Guide.

Correspondencia:

*Jose Antonio Gien-López

E-mail: neurologiamerida@gmail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000054

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):19-24

www.revmedneurociencia.com

Introducción

Esta guía clínica está desarrollada basándose en preguntas de investigación bajo la metodología PICO, donde se realizan los planteamientos de una pregunta con su respuesta correspondiente y al final, se establecen niveles de evidencia que proporcionan una orientación específica sobre las recomendaciones internacionales respecto al tema, buscando con esto que se conozcan y apliquen los mismos criterios en el manejo de la primera crisis epiléptica no provocada en niños y adultos. El objetivo final de esta guía es ayudar a resolver las preguntas iniciales que se hace el profesional de salud al entrar en contacto con una persona que ha padecido una crisis epiléptica (CE) y poder decidir con base en la mejor evidencia disponible.

¿Cuáles son las características de las crisis epilépticas sintomáticas agudas y las crisis epilépticas no provocadas?

Se le llama CE sintomática aguda, provocada o reactiva, a la que se presenta durante una enfermedad que disminuye temporalmente el umbral para desarrollar CE. A este tipo de crisis no se la considera epilepsia¹.

El tiempo que debe transcurrir entre la lesión y la CE para considerarla como provocada (CEP) es de 7 días en los siguientes trastornos: traumatismo craneoencefálico (TCE), cirugía de encéfalo, enfermedad vascular cerebral (EVC), anoxia cerebral, y en los pacientes con infecciones del sistema nervioso central (SNC) en tiempo que persista la fase aguda; de 24 horas desde que se presentó la CE para aquellos pacientes con alteraciones metabólicas; y de 7 a 48 horas en los pacientes con abstinencia desde la última ingesta de alcohol².

Se considera una CE no provocada (CENP) a aquella en la que hay el riesgo de sufrir CE sin el factor temporal o de reversibilidad que disminuya el umbral para presentar una CE³. El diagnóstico de CE y epilepsia está basado en la historia clínica, la información que se obtiene durante el interrogatorio, ya sea directo cuando el paciente conserva la conciencia y puede describir sus crisis o de forma indirecta cuando la información es proporcionada por un testigo presencial de la CE. Es importante obtener una historia clínica detallada, la información obtenida nos permite considerar en primer lugar si el evento es una CE, clasificar el tipo de CE, y hacer el diagnóstico diferencial entre CE y crisis no epiléptica (CnoE) psicógena, síncope o migraña, entre otras⁴. Siempre se ha considerado la historia clínica como la piedra angular del estudio de

cualquier enfermedad y esto no es la excepción en los pacientes con CE y epilepsia⁵.

¿Cuáles son los factores de riesgo precipitantes después de una primera crisis epiléptica no provocada?

En una revisión sistemática realizada en el 2015 de 10 estudios aleatorizados de una primera CE en pacientes tratados y no tratados se mostró una recurrencia temprana a los 2 años del 21 al 45%, en especial en el primer año⁶. Ciertas características clínicas pueden determinar la recurrencia de las crisis, en este estudio se muestra que la mayoría de los pacientes que tienen una CENP están entre los 16-60 años, lo que implicaría que antes y después tienen un riesgo mayor de recurrencia, de 2.1 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.0-4.3), con una historia familiar positiva, antecedentes de crisis febriles, primera crisis prolongada, sospecha inicial de epilepsia y crisis nocturnas del primer al cuarto año, en comparación con las crisis en el paciente despierto, etiología conocida y examen físico anormal⁷. El electroencefalograma (EEG) paroxístico; lesión estructural en la RME; la prolactina es un marcador altamente específico y poco sensible, elevándose por arriba de 36 ng/ml es altamente sugestivo de CE pero debe medirse entre 20 minutos a 4 horas después de la CE; la punción lumbar es útil cuando se sospecha neuroinfección⁸.

Evidencia	Nivel	Grado
Un daño en el cerebro, un EEG epileptiforme, una imagen del cerebro anormal y crisis nocturnas son factores que incrementan el grado de recurrencia y ayudan en la toma de decisión de inicio de tratamiento	1	A

¿Qué estudios de gabinete son de utilidad diagnóstica y pronóstica en la crisis epiléptica no provocada de primera vez?

Electroencefalograma

La evidencia muestra que a todos los pacientes con una primera CENP se les debe realizar un EEG, los datos obtenidos nos sirven de apoyo en el diagnóstico, para clasificar el tipo de CE y para determinar en algunos casos la etiología o para el diagnóstico diferencial con CnoE⁸. También nos apoya para la elección del fármaco antiepiléptico (FAE) cuando esté indicado según el resultado del estudio. No obstante, se debe tomar en cuenta que el resultado anormal de un EEG

sin manifestaciones clínicas no se considera epilepsia y que, al contrario, un paciente con epilepsia puede tener un EEG normal⁹.

En un metaanálisis de 16 estudios resultaron indicadores de recurrencia las alteraciones epileptiformes presentes en el EEG en pacientes con una primera CENP (2.0; IC 95%: 1.6-2.6). Si en el EEG tenía alteraciones no epileptiformes, se presentó recurrencia, pero sin significación estadística¹⁰. Los registros que se realizan en el transcurso de las primeras 24 horas después de una primera CENP aumentan la probabilidad de detectar descargas epilépticas interictales (DEI). Estas DEI son más frecuentes en las epilepsias temporales que en las extratemporales¹¹, y aumentan el riesgo de recurrencia.

El estudio de EEG debe ser realizado e interpretado por personal capacitado, con una duración mínima de 20 minutos sin artefactos, con hiperventilación. Las guías actuales sugieren que el EEG es un estudio necesario en la evaluación y determinación del tratamiento después de una primera CE⁶; el EEG es el estudio más utilizado en el diagnóstico de epilepsia. Un EEG con anomalías epileptiformes se asoció con un aumento relativo de la tasa de recidiva de las CE en comparación con un EEG normal¹². Los datos obtenidos de la literatura reportan un riesgo de recurrencia de al menos un 60% después de una primera crisis en aquellos pacientes con un estudio de EEG anormal con descargas epileptiformes. Con esta probabilidad de recurrencia, una primera crisis se consideraría como epilepsia de acuerdo con la nueva definición propuesta por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) 2017. La probabilidad de encontrar una anomalía en el EEG es mayor cuando se realizan varios estudios, de un 39% en el primero se incrementa a un 68% después de tres¹³, las descargas epileptiformes en un paciente con una primera CENP tienen un 77% de recurrencia y un 47% si el EEG es normal. Estas descargas se detectan mejor si los estudios de EEG se realizan dentro de las 12 horas posteriores a la CE¹⁴. El tiempo recomendado en que debe realizarse un EEG en pacientes con una CENP es en las primeras 72 horas y de acuerdo con la ILAE, dentro de las primeras 24 horas después de la CE¹⁵. Si el estudio de EEG es normal se recomienda realizar estudios posteriores en sueño, con privación de sueño, con fotoestimulación y repetidos¹³⁻¹⁵. Un EEG ordinario normal no excluye la presencia de una CE. Otros estudios reportan que EEG realizados en las primeras 6 horas después de la CE revelan la presencia de descargas epileptiformes en un 67%, de 6 a 12 horas en un 52%, de 12 a 24 horas en

un 24%, de 24 a 48 horas en un 25%, de 48 a 72 horas en un 22% y de 72 a 96 horas en un 18%¹⁴. Como se observa en los datos anteriores las alteraciones obtenidas en el EEG en pacientes con una primera CENP detectan mejor las anomalías epileptiformes si se realiza en forma temprana y su efectividad se reduce gradualmente con registros posteriores¹⁶. La *American Academy of Neurology* (AAN) (2007) cita un plazo de tiempo para realizar un EEG de 48 horas después de la CE y hasta un promedio de 15 días¹⁴.

Los registros de un EEG obtenidos en el paciente con supresión de sueño mejoran la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de epilepsia. El sueño inducido por supresión de sueño parece ser más probable que provoque descargas epileptiformes que el sueño natural¹⁷. La recurrencia después de una primera CE en la cual se aprecien anomalías epileptiformes en el EEG fue de un 73.2%, si el estudio es normal en un 32.8%¹¹ y si el EEG es anormal con grafoelementos epileptiformes esto es un factor de recurrencia. La recurrencia en los pacientes con descargas epileptiformes generalizadas fue del 68.8% y para las focales del 75%¹⁴. La recomendación de la AAN y de la *American Epilepsy Society* (AES) cuando un EEG tiene anomalías epileptiformes en pacientes con una primera CENP tiene un nivel A⁶.

Imagen cerebral

La tomografía computarizada (TC) de cráneo se realiza en situaciones de urgencia en un paciente con una primera CE, se indica para determinar si el paciente tiene una lesión cerebral que sea la causa que origina la CE; esta lesión puede ser una EVC o un TCE. La TC también se realiza cuando en la exploración se demuestra un déficit neurológico focal, o un estado de alerta alterado prolongado, en las CE focales y en pacientes que presenten fiebre o datos que sugieran una infección del SNC. Hay que tomar en cuenta que la RME detecta más alteraciones que una TC y si no es necesario realizar un estudio de imagen cerebral de urgencia se prefiere realizar la RM¹².

Los estudios de neuroimagen son necesarios para predecir la probabilidad de recurrencia después de una primera CENP⁶. Están indicados para el fin de tratar de identificar la etiología de las CE. Las ventajas de la TC son su disponibilidad, la rapidez con que se realiza el estudio y que los resultados que se obtienen nos orientan para decidir qué pacientes requieren atención médica inmediata, sobre todo en los Servicios de Urgencia¹². Los estudios de neuroimagen tienen un valor

importante en los pacientes con epilepsia. Hay datos en la literatura que reportan cifras de recurrencia a un año después de una primera crisis del 59% (IC 95%: 54-65%) si los pacientes tenían una lesión epileptógena en la TC o la RM encefálicas y de un 44% (IC 95%: 41-48%) para aquellos pacientes en quienes estos estudios no mostraban lesión ($p = 0.001$)¹².

La recurrencia de CENP a un año en pacientes que presentaban una lesión epileptógena únicamente en la RM fue del 67%, y si no presentaban lesión de un 50%. La RM es superior a la TC en detectar anomalías epileptógenas¹³. En los pacientes con una primera CENP debe preferirse realizar una RM si hay disponibilidad. Es recomendable que los estudios de neuroimagen sean realizados con protocolo para epilepsia e interpretados por médicos neurorradiólogos.

Evidencias	Nivel
Después de una exploración física e historia clínica cuidadosa en un niño o adulto con una primera CENP, se requiere al menos dos procedimientos diagnósticos: estudio de neuroimagen (TC/RM) y EEG.	Clase I ¹³ Clase I C.II. ¹⁴
El EEG estándar es un estudio útil para el diagnóstico de la primera CENP.	Clase III ¹⁵ Clase I ¹⁶
El EEG con presencia de descargas epileptogénicas es el mejor predictor de recurrencias de una primera CENP, asociado con una exploración neurológica anormal y la etiología.	Clase I ¹⁶ Clase III ¹³
El EEG ayuda para diferenciar entre una CE de otros eventos que no son de origen epiléptico.	Clase I ¹⁶
El EEG ordinario no evidencia alteraciones, el EEG prolongado es útil para el diagnóstico de una primera CENP.	Clase II ⁴
El VEEG es un estudio útil para el diagnóstico de una primera CENP, predice una recurrencia del 46% a 12 meses y del 51% a 24 meses.	Clase III ⁴
El estudio de TC es útil para el diagnóstico de la primera CENP.	Clase I ¹⁶
Las lesiones focales en TC son más comúnmente encontradas en adultos (18 a 34%) que en niños (0 a 12%), con excepción de los menores a 6 meses, donde se encuentran alteraciones en un 55% y en adultos con VIH hasta en 28%.	Clase I ¹⁶ Clase I ¹⁴
Las alteraciones en la exploración neurológica, edad menor a 6 meses, trauma craneal cerrado, revisión reciente de una VDVP, sospecha de tumores cerebrales, síndromes neurocutáneos e inicio focal de las crisis, historia de abuso de alcohol, cisticercosis y crisis de duración mayor a 15 minutos, predicen alteraciones en la TC.	Clase I ¹⁴

La RME es superior a la TC para establecer el diagnóstico, de una lesión epileptogénica.	Clase I ¹⁴
La RME es la modalidad de diagnóstico preferida junto con el EEG en niños que se presentan con una primera crisis no febril.	Clase I ¹⁶
El riesgo de recurrencia de una CENP se incrementa en 2.16 (CI 95%: 1.44-4.51) si se encuentran alteraciones epileptogénicas en el EEG y en un estudio de neuroimagen anormal en un 2.1 (CI 95%: 1.09-5.44).	Clase I ¹⁶

Recomendaciones	Grado
Se deberá considerar el EEG estándar como un estudio útil para el diagnóstico de una PCENP, ya que localiza anomalías de origen epiléptico en un 12-27% y si se considera privación del sueño, estas incrementan a un 58%.	Nivel B
El EEG convencional realizado las primeras 24 horas detecta anomalías epileptogénicas de un 34 a un 51%.	Nivel B
El EEG convencional detecta riesgo de recurrencia en una PCENP en igual frecuencia que el VEEG.	Nivel B
El estudio de RM con un protocolo de adquisición estandarizado detecta en un 23% de los casos lesiones epileptogénicas que no se identifican en una TC craneal.	Nivel B

¿Cuáles son los factores para recurrencia en crisis epiléptica no provocada de primera vez?

La AAN ha descrito cuatro factores que dan una mayor recurrencia: el EEG con anomalías epileptiformes, un insulto cerebral como EVC o TCE, una anomalía nueva en imagen cerebral y una crisis nocturna¹⁸. Después de que el paciente sufre una segunda crisis tiene un 60% de probabilidades de recurrencia a primer año y un 70% el segundo año¹⁸.

Si la crisis es de etiología genética y el paciente tiene un hermano con crisis, el riesgo de recurrencia es del 29%. Si la crisis es idiopática con punta onda en EEG, el riesgo se incrementa a un 50%¹⁹. En niños, la recurrencia a 5 años de la primera crisis es del 43%²⁰. La presencia de anomalías en el EEG es mayor al 50%, llegando hasta un 65%¹⁹.

Un adulto con descargas epileptiformes en un EEG ordinario después de una CNP tiene un 77% de probabilidad de una segunda crisis, mientras en un niño la probabilidad es del 66%²¹. En niños cuya primera crisis ocurrió durante el sueño se demostró que hay un 75% de probabilidad de recurrencia a los 2 años, comparado con un 49% en los que no²².

¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento farmacológico?

Existe mucha controversia aún en la actualidad sobre si tratar o no una primera CENP. Generalmente se acepta que de la segunda CENP en adelante debería ser tratada con FAE, ya que el riesgo de recurrencia es mayor (57% en un año, 73% durante 4 años)²³. En un estudio realizado por la ANN y la AES basado en 10 estudios nivel A, determinaron que el riesgo de recurrencia de crisis en un adulto con una primera CENP está en un rango del 21 al 45% en los primeros 2 años, el riesgo acumulativo fue del 32% después de un año y del 46% durante 5 años^{1,4}. En el estudio MESS (*Multicenter Epilepsy and Single Seizures*) concluyen que el grado de recurrencia de la primera CENP era del 39% a 2 años y del 51% a 5 años².

La probabilidad de que se presente una única CE es del 8-10% y del 3% de desarrollar una epilepsia, siendo la incidencia de 61/100.000 personas por año, lo que da un estimado de 4 millones de individuos cada año que van a tener una experiencia de una primera CENP, la cual puede ser focal o generalizada¹, ya que aproximadamente el 30% de los episodios paroxísticos se diagnostican inapropiadamente¹.

Para iniciar el tratamiento es importante ver si en realidad es una primera CENP, ya que existe la posibilidad de que en realidad no lo sea^{5,24}; el grado de certeza en el diagnóstico se realiza con una buena anamnesis, así como un examen físico y neurológico, junto con paraclínicos, haciendo énfasis en los puntos de importancia para una semiología de las crisis, sospechando que sí fue una crisis epiléptica para poder realizar los diagnósticos diferenciales, o la sospecha de probable epilepsia, ver si es CEP o CENP utilizando los criterios de la definición de epilepsia, investigar y clasificar el tipo de crisis, así como el riesgo de recurrencia, si es bajo se limita a la observación y estudios complementarios, si es moderado o alto iniciar terapia antiepiléptica^{3,25}, siendo esto difícil, ya que en el momento de la CE puede estar solo, por lo que se necesita que sean realizados estudios de laboratorio y gabinete, siendo necesaria la realización de un EEG tan pronto como sea posible, ya que su utilidad es mucho mayor en las siguientes 24 horas después de presentar la crisis²⁶, si se piensa en el comienzo de epilepsia¹¹, en pacientes con crisis subclínicas menos del 50% son detectados por EEG ordinario de 30 minutos, pero esto se ve incrementado al 90% si se realiza un monitoreo continuo de 24 a 36 horas²⁷. Es aceptado que al inicio de una CENP en el Servicio de Urgencias se realice una TC de cráneo²⁴, para posteriormente realizar una RME, a

excepción de que la TC haya demostrado una patología importante o que se tenga que sedar al paciente.

Otros estudios, como la prolactina en suero, no se recomiendan para el diagnóstico de epilepsia, sin embargo, se debe practicar electrolitos en plasma, glucosa, calcio para identificar causas potenciales o cualquier comorbilidad²⁴, electrocardiograma en caso de diagnóstico incierto o referirlo al cardiólogo. Evaluación neuropsicológica cuando se observan en la RM alteraciones importantes en áreas cognitivas o su declive. Se debe tomar en cuenta para el inicio del tratamiento médico: el grado de certeza, así como la alteración de la exploración neurológica, antecedentes familiares, los estudios de laboratorio, imagenología, electroencefalografía, efectos secundarios de los FAE indicados para el tipo de crisis, calidad de vida y costo del tratamiento.

El tratamiento de una primera CENP reduce el riesgo a corto plazo de recurrencia, no así el pronóstico a largo plazo³, teniendo en cuenta la importancia de los efectos secundarios de los FAE sobre la recurrencia de crisis si el riesgo es bajo^{3- 5,24,26,27}, siendo que la posibilidad de recurrencia es mayor en los primeros 3 a 6 meses.

Evidencias	Nivel	Grado
No se debe dar tratamiento inicial después de una primera crisis, con la excepción de si el grado de recurrencia es alto o situaciones especiales.	1	A
Iniciar tratamiento farmacológico solo si el diagnóstico de epilepsia se confirma.	1	A
La decisión de iniciar tratamiento debe ser tomada por el médico en unión con el paciente o cuidador, exponiendo los grados de recurrencia, efectos secundarios y calidad de vida.	1	B
La clínica sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico de CE.	1	B
El EEG es útil para tomar la decisión de iniciar tratamiento.	1	B
Los estudios de gabinete TC de cráneo y RM son necesarios ante un paciente con una única CE.	1	A
El tratamiento de la primera crisis no provocada disminuye el riesgo de recaídas, pero no afecta el pronóstico de epilepsia a largo plazo.	1	B

¿Cuáles son las indicaciones de referencia para una crisis epiléptica no provocada de primera vez?

Todo paciente con una primera CENP debe ser evaluado por un especialista en neurología²⁸. En caso de existir duda con respecto al tipo de CEP o con evidencia clínica de ser

secundaria a una lesión cerebral, ya sea tumor, hemorragia o infección (cisticercosis, toxoplasmosis, tuberculosis), el paciente debe de ser referido a un segundo o tercer nivel de atención de acuerdo con la infraestructura de la región²⁹. El paciente que inicia con estado epiléptico como primera crisis debe ser manejado en un centro especializado y referido en cuanto las condiciones vitales sean cubiertas. El estado epiléptico se presenta en un 6 a 7% de las primeras crisis reportadas en series largas^{30,31}.

La etiología encontrada para una CEP fue de ictus en un 34.7%, lesión traumática cerebral en un 34.7%, e infección del SNC en un 30.6%. La etiología de la primera CENP fue de EVC en un 68.2%, TCE en un 25.0% e infección del SNC en un 6.8%³².

Por otro lado, la evaluación de los simuladores de crisis es importante, siendo en series el más común el síncope reflejo en un 74% y las crisis psicógenas en un 16%³³. Los datos sintomáticos más comunes de referencia a sitio de atención secundaria o terciaria es una manifestación neurológica acompañante, como, por ejemplo, cefalea inmediatamente después de la crisis²⁹.

La mortalidad a 30 días de la primera CEP fue del 21.4% (CI 95%: 16.9-26.9%), comparada con la primera CENP, con un 3.4% (CI 95%: 1.4-7.9%) (p < 0.001)³².

Se ha sugerido que en sitios donde un especialista en neurología no pueda evaluar, se realice una evaluación vía remota utilizando llamada telefónica o videoconferencia². Esto sucede más comúnmente en especialidades con baja disponibilidad como neurología pediátrica³³. Toda referencia a tercer nivel debe contar con historia clínica completa con medicamentos y datos semiológicos que puedan ayudar a definir la clasificación de la crisis y el estudio dirigido de estas ante ello²⁹.

Recomendaciones	Grado
Todo paciente con una primera crisis debe ser atendido por un segundo nivel de atención.	R-PPE

Evidencias	Nivel
Los criterios para hospitalización de un paciente con primera CENP son: - Edad menor de un año (afebril). - CE febril atípica o compleja. - Estado postictal prolongado. - Estado epiléptico de inicio. - Signos meníngeos. - Nuevo déficit neurológico que no existía previamente.	Clase III

Bibliografía

- Martínez-Juárez IE, Moreno J, Ladino LD, Castro N, Hernández-Vanegas L, Burneo JG, et al. Diagnóstico y tratamiento de la crisis epiléptica única no provocada. *Rev Neurol*. 2016;63:165-75.
- Sociedad Andaluza de Epilepsia. *Guía Andaluza de Epilepsia 2015. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos*. Barcelona: Viguera Editores; 2015.

- Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia en el Adulto en el Primer y Segundo Nivel de Atención. Actualización; 2015.
- Tao JX, Davis AM. Management of an unprovoked first seizure in adults. *JAMA*. 2016;316:1590-1.
- Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ*. 2006;332:339-42.
- 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;84:1705-13.
- Angus-Leppan H. First seizures in adults. *BMJ*. 2014;348:g2470.
- Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:425-44.
- Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens WE, et al. Electroencephalography (EEG): an introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants. Chicago: American Epilepsy Society; 2016.
- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-72.
- Chen T, Si Y, Chen D, Zhu L Xu D, Chen S, et al. The value of 24-hour video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: a prospective study. *Seizure*. 2016;40:46-51.
- Ho K, Lawn N, Bynevelt M, Lee J, Dunne J. Neuroimaging of first-ever seizure: contribution of MRI if CT is normal. *Neurol Clin Pract*. 2013;3:398-403.
- Sofat P, Teter B, Kavak KS, Gupta R, Li P. Time interval providing highest yield for initial EEG in patients with new onset seizures. *Epilepsy Res*. 2016;127:229-32.
- Askamp J, van Putten MJ. Diagnostic decision-making after a first and recurrent seizure in adults. *Seizure*. 2013;22:507-11.
- Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: a review. *JAMA*. 2016;316:2657-68.
- Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonanni E, et al. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:533-48.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Appendix A: summary of evidence-based guideline for clinicians: management of an unprovoked first seizure in adults. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22:281-2.
- Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*. 2017;49:46-53.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98:216-25.
- Bouma HK, Labos C, Gore GC, Wolfson C, Keezer MR. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol*. 2016;23:455-63.
- Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia*. 2000;41:1005-13.
- Brown JW, Lawn ND, Lee J, Dunne JW. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:60-4.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *NICE Clinical Guideline 137. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care*. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD007144.
- Gloss DS, Krumholz A. Managing an unprovoked first seizure in adults. *CNS Drugs*. 2016;30:179-83.
- Guía de Práctica Clínica IMSS. Diagnóstico y tratamiento de la primera crisis convulsiva en niñas, niños y adolescentes primero y segundo nivel de atención. México: Sistema Nacional de Salud; 2017.
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE commission of pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56:1185-97.
- Arkilo D, Griesemer D, Padulsky K, Lam D, Wang S, Hyder D, et al. Urgent referrals for seizure evaluation to a tertiary care neurology center: a pilot study. *J Child Neurol*. 2012;27:885-7.
- Huff JS, Morris DL, Kothari RU, Gibbs MA; Emergency Medicine Seizure Study Group. Emergency department management of patients with seizures: a multicenter study. *Acad Emerg Med*. 2001;8:622-8.
- Krumholz A, Grufferman S, Orr ST, Stern BJ. Seizures and seizure care in an emergency department. *Epilepsia*. 1989;30:175-81.
- Brinar V, Bozicevic D, Zurak N, et al. Epileptic seizures as a symptom of various neurological diseases. *Neurol Croat*. 1991;40:93-101.
- Jackson A, Teo L, Seneviratne U. Challenges in the first seizure clinic for adult patients with epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016;18:305-14.
- Millichap JJ, Millichap JG. *Child neurology: Past, present, and future. Part 1: History*. *Neurology*. 2009;73:e31-3.

Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para crisis focales y generalizadas en adultos

Leopoldo Rivera-Castaño¹, Horacio Senties-Madrid², Jesús Berumen-Jaik³ e Iris E. Martínez-Juárez⁴

¹CIMA Centro Internacional de Medicina, Chihuahua, Chihuahua; ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Hospital Infantil Universitario, Torreón, Coahuila; ⁴Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México. México

Resumen

El pilar del tratamiento en pacientes con epilepsia son los fármacos antiepilépticos (FAE). En la actualidad se cuenta con un número importante de FAE en México. Para el manejo farmacológico del paciente con epilepsia se debe conocer la farmacocinética de los FAE, dosis, mecanismo de acción y formulaciones. La monoterapia permite la ausencia absoluta de crisis en entre el 70 y el 80% de los pacientes con epilepsias, ya sean focales o generalizadas. Cuando a pesar del uso de un FAE en monoterapia no se logre el control de las crisis epilépticas se debe considerar el uso de un segundo FAE, situación en la cual se propone la combinación en forma empírica de FAE con diferentes mecanismos de acción. En el paciente que persiste con crisis epilépticas con el uso de un FAE adecuado, a dosis adecuadas y con adherencia terapéutica deberá considerarse nuevamente el diagnóstico correcto del tipo de crisis y el diagnóstico diferencial, con una nueva evaluación clínica y de estudios de gabinete.

Palabras clave: Fármacos antiepilépticos. Monoterapia. Politerapia. Adulto.

Clinical guideline. Antiepileptic drugs of choice for focal and generalized seizures in adult patients with epilepsy

Abstract

The mainstay of treatment in patients with epilepsy is the use of antiepileptic drugs (AEDs). Currently, there are a significant number of AEDs in Mexico. For the pharmacological management of the patient with epilepsy, it is important to know the pharmacokinetics, dosage, mechanism of action, and formulations of the AEDs. 70-80% of patients with either focal or generalized seizures are completely seizure free on AED monotherapy. When, despite the use of AED in monotherapy, seizure freedom is not achieved, a second AED should be used; AEDs with different mechanisms of action are empirically combined for this purpose. If a patient persists in having seizures with the use of an adequate AED, at appropriate doses and with therapeutic adherence, a correct diagnosis of the seizure type and a differential diagnosis should be reconsidered using a new clinical evaluation and auxiliary diagnostic tests.

Key words: Antiepileptic drug. Monotherapy. Polytherapy. Adult.

Correspondencia:

Leopoldo Rivera-Castaño
E-mail: drleopoldo.rivera@yahoo.com
1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-01-2019
Fecha de aceptación: 28-02-2019
DOI: 10.24875/RMN.M19000055

Disponible en internet: 00-00-20XX
Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):25-31
www.revmexneurociencia.com

Introducción

La presente es una guía clínica de tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos en el primero y segundo niveles de atención. Su elaboración consistió en establecer las preguntas PICO y el desarrollo de estas; los niveles de evidencia se basaron en artículos publicados en revistas indexadas y en otras guías internacionales como las de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Guía de Epilepsia del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE), así mismo se emiten recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE).

¿Cuál es la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos?

En general, los FAE más nuevos tienen una cinética más predecible y menores riesgos de interacciones medicamentosas. Esto se debe a que muchos están mínimamente o no unidos a las proteínas séricas, son principalmente eliminados por vía renal o metabolizados por isoenzimas sin citocromo P450 y tienen un potencial menor para inducir/inhibir varios sistemas de enzimas hepáticas¹ (Tabla 1).

¿Cuáles son las ventajas y cuáles las limitaciones que tiene la monoterapia en el control de la epilepsia en el adulto?

En la década de los 70 empezó a cuestionarse la práctica de inicio de terapia con polifarmacia por los efectos tóxicos de la misma, reconociendo que no existía evidencia científica de que dos o tres FAE eran más efectivos que uno solo. Por otro lado, los primeros estudios observacionales de aquella época reportaron que al pasar de politerapia a monoterapia los pacientes con crisis epilépticas tendieron a experimentar menos efectos secundarios con incluso mejor control de sus crisis².

El FAE ideal debería ser eficaz para el control de cualquier tipo de crisis epilépticas, conociendo a la perfección su mecanismo de acción con una farmacocinética y farmacodinámica sencilla, sin unión a proteínas plasmáticas y sin metabolitos activos para evitar interacciones con otros FAE o con otros fármacos, dada la comorbilidad que se presenta en las personas con epilepsia; que tenga una óptima relación entre eficacia y tolerabilidad/seguridad. Además, debería ser barato dada la necesidad del uso crónico. Los FAE actualmente en uso están muy lejos del perfil del FAE ideal³.

Brodie, et al., en el 2018 reportan los resultados de un estudio prospectivo de un total de 1,795 pacientes ingleses sin tratamiento previo que recibieron su primer FAE, con una edad media de 32 años (rango: 9 a 93 años), seguidos desde 1982 al 2012. El 63.7% de los pacientes se encontraban libres de crisis, el 57.3% con monoterapia estaban libres de crisis, el 6.4% con politerapia estaban libres de crisis y el 36.3%, considerados como refractarios, tomaban dos o más FAE sin control de las crisis, con un nivel de evidencia clase IV (Fig. 1 y Tabla 2)³.

La monoterapia es el estándar de oro para el inicio del tratamiento de las crisis focales y generalizadas en el adulto, con la finalidad de lograr el 100% de control; sin embargo, es importante considerar que de un 20 a un 30% no logra esta meta³.

¿Cuál es el FAE de primera elección en las crisis de inicio focal y cuál es el de primera línea en las crisis de inicio generalizado en el adulto?

Para el inicio de tratamiento, con base en la farmacocinética y farmacodinámica hay que iniciar con una dosis gradualmente progresiva para llegar a la dosis terapéutica recomendada, que en el adulto no siempre se calculan los miligramos por kilogramo de peso, particularmente en los FAE de nueva generación, considerando los aspectos relacionados con el FAE, con las características del paciente y los aspectos de costo/biodisponibilidad⁴⁻⁶ (Tabla 3). El FAE de primera elección dependerá fundamentalmente de la confirmación clínica de epilepsia reconociendo el tipo de crisis en un primer nivel, el tipo de epilepsia en un segundo nivel y de ser posible en un tercer nivel el diagnóstico del síndrome epiléptico que presenta el paciente y en cuarto nivel sería el poder determinar la etiología de la epilepsia⁷⁻¹⁰ (Tablas 4 y 5).

¿Cuándo se reconoce que un FAE de primera línea no es efectivo en el tratamiento de la epilepsia en el adulto y qué recomendaciones serían para el tratamiento con monoterapia con un segundo FAE?

Cuando a pesar de la toma de un FAE de primera línea a dosis y tomas adecuadas, con adherencia terapéutica del paciente, no es efectivo para el control de la epilepsia en el adulto, hay que reconsiderar nuevamente el diagnóstico correcto del tipo de crisis y el diagnóstico diferencial, con una nueva evaluación clínica y de estudios de gabinete^{6,12,20-22} (Tabla 5).

Tabla 1. Dosis, mecanismo de acción, presentación y farmacocinética en el adulto de los FAE disponibles en México¹

FAE	Dosis inicial	Dosis final	Mecanismo de acción	Presentación liberación prolongada	Presentación parenteral	Biodisponibilidad (%)	T.Máx (h)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a PP 37°C (%)	Vida media (h)	Depuración (l/kg/h)
BRV	50 mg 1 toma	25-100 mg 2 tomas	SV2	No	Sí	100	0.25 a 3	0.5	≤ 22	9	3.6 l/h
CBZ	100-400 mg 2 a 3 tomas	600-1200 mg 2 a 3 tomas	SC	Sí	No	75 a 85	2 a 24	0.8 a 2	70 a 80	16 a 24	0.133
CLB	5 mg 2 tomas	5 mg 2 tomas	G	No	No	90 a 100	2	0.9 a 0.4	87 a 90	20	-
CLZ	-	1-20 mg 1 a 3 tomas	G	No	No	80 a 90	1 a 4	3	80 a 90	20 a 60	0.09
DZP	Oral e i.v. 0.15 -0.2 mg/kg máximo 10 mg/dosis	-	G	No	Sí	75 a 100	1 a 4	1.1	95	32 a 47	-
ESM	250 mg 2 tomas	1,500 mg 2 a 3 tomas	CC	No	No	90 a 95	3 a 7	0.65	0	30 a 60	0.01 a 0.015
GBP	300 mg 3 tomas	600 mg 3 tomas	G	No	No	60	2 a 4	0.9	0	4 a 6	0.12 a 0.13
LCS	100 mg 2 tomas	200 mg 2 tomas	SC	No	Sí						
LEV	125-500 mg 2 tomas	1,000-3,000 mg 2 tomas	SV2	Sí	Sí	95 a 100	0.6 a 1.3	0.5 a 0.7	< 10	6 a 8	0.6 ml/min/kg
LTG	12.50 mg 1 a 2 tomas	100-600 mg 1 a 2 tomas	SC	No	No	95 a 100	2 a 5	0.9 a 1.22	55	24 a 35	0.044 a 0.84
OXC	300-600 mg 2 tomas	600-2,400 mg 2 tomas	SC	Sí	No	95 a 100	4.5	0.7 a 0.8	40	4 a 9	-
PB	25-50 mg 1 a 2 tomas	100-200 mg 1 a 2 tomas	G	No	No	95 a 100	8	0.42 a 0.75	45 a 60	50 a 140	0.006 a 0.009
PGB	150 mg 2 o 3 tomas	200-600 mg 2 o 3 tomas	G	No	No	90 a 100	< 1	0.56	0	6.3	0.083

(Continúa)

Tabla 1. Dosis, mecanismo de acción, presentación y farmacocinética en el adulto de los FAE disponibles en México¹ (Continuación)

FAE	Dosis inicial	Dosis final	Mecanismo de acción	Presentación liberación prolongada	Presentación parenteral	Biodisponibilidad (%)	T.Máx (h)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a PP 37°C (%)	Vida media (h)	Depuración (l/kg/h)
PHT	200-300 mg 2 o 3 tomas	300-500 mg 2 o 3 tomas	SC	No	Sí	85 a 90	10 a 15	0.5 a 0.8	70 a 95	7 a 48	0.003 a 0.02
PRM	100-125 mg 1 a 2 tomas	750-2,000 mg 1 a 2 tomas	G	No	No	90 a 100	3 a 4	0.6 a 1	20 a 30	5 a 18	0.006 a 0.009
TPM	25-50 mg 2 tomas	125-200 mg 2 tomas	M	No	No	80 a 100	3.7	0.55 a 0.8	9 a 17	15 a 23	0.022 a 0.036
VGB	500 mg 2 tomas	1,500 mg 2 tomas	G	No	No	60 a 80	2 a 3	0.8	-	4 a 7	0.102 a 0.114
VPA	200-500 mg 2 a 3 tomas	1,000-3,000 mg 2 a 3 tomas	M	Sí	Sí	< 100	1 a 8	0.1 a 0.4	88 a 92	15 a 17	0.01 a 0.115

FAE: fármaco antiepiléptico; BRV: brivaracetam; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CLZ: clonazepam; DZP: diazepam; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LCS: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: phenobarbital; PGB: pregabalina; PHT fenitoína; PRM: primidona; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato; i.v.: intravenoso; G: análogo del GABA; M: mecanismo de acción múltiple; SC: canal de sodio.

Tabla 2. Datos para la monoterapia en adultos

Datos	Evidencia	Recomendación
Los FAE tienen como objetivo el control total de las crisis y son eficaces si se prescriben correctamente para el síndrome o tipo de crisis adecuado	I y III	A
Se recomienda el inicio de tratamiento con un solo FAE	I y III	A
La dosis del FAE se debe indicar de forma lenta y progresiva hasta alcanzar la dosis terapéutica recomendada	IV	R-PPE
Es importante la toma regular del tratamiento y se debe informar al paciente de lo grave de una suspensión brusca	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia.

En el momento en que la monoterapia con dos o más regímenes no fue suficiente para el control total de las crisis: ¿qué fármacos antiepilépticos son los adecuados cuando se requiere combinar dos FAE, en el adulto?

Es un hecho que aún no existen estudios clase I, II o III para la biterapia. La posibilidad de que un 4 a 25% de los pacientes que no respondieron a la monoterapia puedan quedar libres de crisis con biterapia, es decir que requieran la administración de dos FAE para el control total de sus crisis, solo tiene evidencia clase IV^{3,23}.

En forma empírica se ha propuesto la combinación de FAE con diferentes mecanismos de acción, mínima interacción entre los FAE y diferente espectro de los efectos adversos^{24,25} (Tablas 1 y 6).

La biterapia que ha demostrado ser más eficaz es la combinación de un bloqueador de canales de sodio (SC) con uno de amplio espectro con un mecanismo de acción múltiple (M), como lamotrigina (LTG) y valproato (VPA), sin olvidar su potencial teratogénico (Tablas 7 y 8)²³⁻³⁶.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mitzel del Carmen Pérez-Carreta por su asistencia editorial para la elaboración de esta guía.

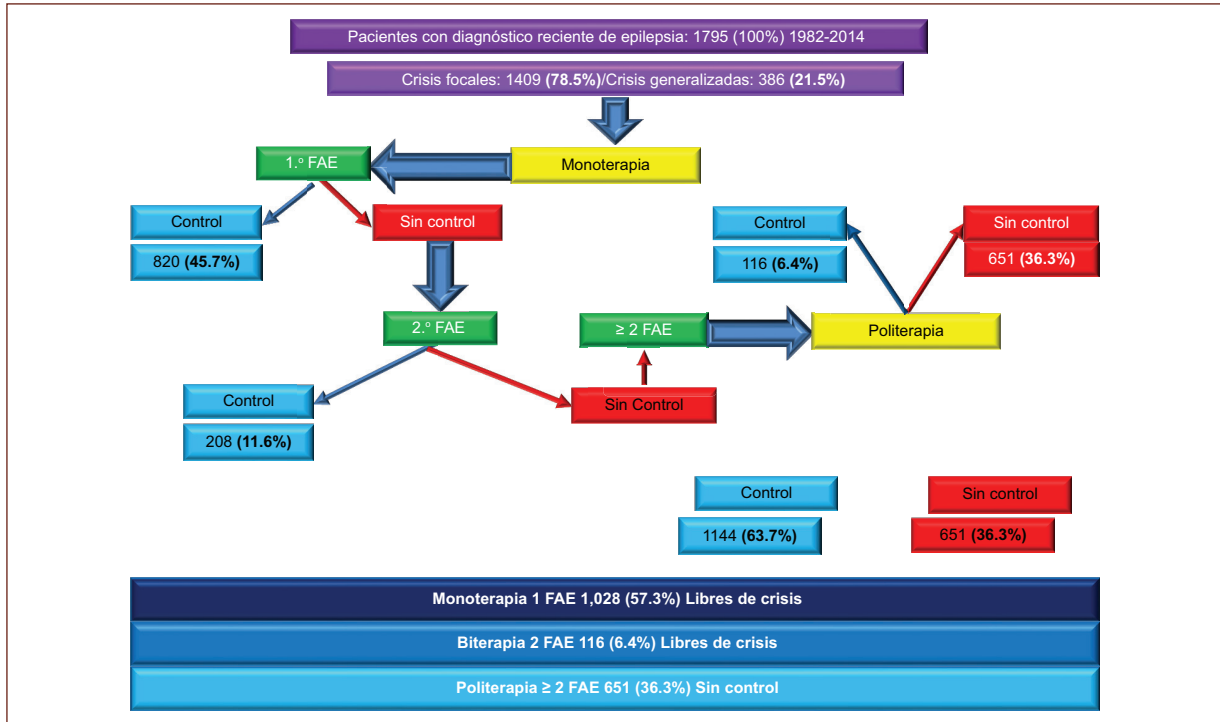


Figura 1. Control farmacológico de las crisis epilépticas (adaptada de Chen, et al., 2018³).

Tabla 3. Variables al considerar el fármaco antiepiléptico (FAE) de primera elección en monoterapia⁶

Variables relacionadas al FAE	Variables relacionadas al paciente	Otras variables
– FAE primario para el tipo de crisis	– Antecedentes genéticos	– Disponibilidad del FAE
– Reacciones idiosincráticas	– Edad de inicio de las crisis	– Costo del FAE
– Efectos adversos dependientes de la dosis	– Género	
– Farmacocinética	– Comorbilidades	
– Farmacodinámica	– Medicamentos concomitantes	
– Teratogenicidad	– Capacidad para deglutir	
– Interacciones		
– Presentación acción corta/prolongada		

FAE: fármaco antiepiléptico.
Adaptada de Glauser, et al., 2006⁶.

Tabla 4. Datos para la monoterapia en crisis de inicio focal en adultos*⁹⁻¹⁹

Datos	Evidencia	Recomendación
Los FAE de elección para el inicio del tratamiento con monoterapia en las crisis de inicio focal son: CBZ, PHT, LTG y LEV	I y III	A
El nivel de evidencia para el VPA es de estudios clase II y III para el control de crisis de inicio focal	II y III	B
La evidencia para la monoterapia de las crisis de inicio focal con PB o con PRM son clase II y III sin evidencia estadísticamente significativa comparada con los efectos adversos de la CBZ y la PHT	II y III	C
La VGB, con solo un estudio clase I; en la actualidad los datos son insuficientes para recomendarla en monoterapia de crisis de inicio focal dado el riesgo-beneficio de afectación del campo visual	I y IV	C
Para BRV, GBP, OXC, PGB y TPM, los datos son insuficientes para su recomendación como monoterapia en epilepsia con crisis de inicio focal	IV	U

*Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México^{6,10-18}.
FAE: fármaco antiepiléptico. PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; LEV: levetiracetam; VPA: valproato; PB: fenobarbital; PRM: primidona; VGB: vigabatrina; BRV: brivaracetam; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; TPM: topiramato; LTG: lamotrigina.

Tabla 5. Datos para la monoterapia en crisis de inicio generalizado en adultos*⁹⁻²¹

Datos	Evidencia	Recomendación
La LTG, el LEV y el VPA son FAE de primera elección para el manejo con monoterapia de las crisis de inicio generalizado motor y no motor en el adulto	II y III	A
Para el tratamiento con monoterapia de crisis de inicio generalizado no motor, los FAE de primera línea son la etosuximida y el VPA; la LTG puede también ser útil	II y III	A
El TPM puede ser útil como monoterapia en crisis de inicio generalizado motoras: tónico-clónicas, tónicas y clónicas	II y III	B
Las crisis de inicio generalizado motoras (mioclónicas) y no motoras (ausencias), se exacerban con la CBZ, la GBP, la PHT, la OXC y la VGB	IV	R-PPE
En el tratamiento de mujeres en edad fértil debe de considerarse el potencial teratogénico de los FAE, en especial del TPM y el VPA		R-PPE

*Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México⁹⁻²¹.

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia. PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; LEV: levetiracetam; VPA: valproato; PB: fenobarbital; PRM: primidona; VGB: vigabatrina; BRV: brivaracetam; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; TPM: topiramato; LTG: lamotrigina

Tabla 6. Datos para utilizar un segundo fármaco antiepiléptico (FAE) en monoterapia^{6,12,20-22}

Datos	Evidencia	Recomendación
Si el primer FAE es mal tolerado a dosis bajas debe utilizarse otro FAE recomendado entre los de primera línea.	IV	R-PPE
Cuando se llega a una dosis terapéutica media del FAE elegido y no se logra el 100% de control en plazo máximo de seis meses, se debe utilizar otro FAE con perfil farmacológico diferente.	IV	R-PPE
Cuando es necesario cambiar de FAE, se introduce el otro FAE en forma gradual a la dosis recomendada y se valora la suspensión lentamente progresiva del primer FAE.	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia.

Tabla 7. Datos para la biterapia en crisis de inicio focal en el adulto^{24,25}

Datos	Evidencia	Recomendación
Si la monoterapia con uno o varios regímenes de FAE con recomendación A-B no fue suficiente, deben combinarse dos FAE con recomendación A-B con diferente mecanismo de acción: (SC)+(M), (SC)+(SV2), (SC)+(G) o (SV2)+(M)	I-III	A
El VPA inhibe el proceso de glucoronidación incrementando la vida media de la LTG, por lo que se sugiere adicionar lentamente hasta llegar a una dosis mínima terapéutica la LTG cuando se combina con VPA, para evitar efectos adversos	I-III	A
La combinación de 2 FAE con el mismo mecanismo de acción como los de mecanismo múltiple (M)+(M) tiene datos insuficientes	IV	U
La combinación de 2 FAE con el mismo mecanismo de acción, como los bloqueadores del canal de sodio (SC)+(SC) o los análogos del GABA (G)+(G), no se recomienda, por reportes de ineficacia y aumento de los efectos adversos	IV	R-PPE
La combinación más eficiente de dos FAE de diferente mecanismo de acción para el control de crisis de inicio focal en el adulto que no responde a la monoterapia es (SC)+(M): LTG recomendación A + VPA recomendación B	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia. G: análogo del GABA; M: mecanismo de acción múltiple; SC: canal de sodio; LTG: lamotrigina; VPA: valproato

Tabla 8. Datos para la biterapia en crisis de inicio generalizado en el adulto

Datos	Evidencia	Recomendación
Si la monoterapia con uno o varios regímenes de FAE con recomendación A no fue suficiente, deben combinarse dos FAE con recomendación A con diferente mecanismo de acción: (SC)+(M), (SC)+(SV2) o (SV2)+(M)	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia; M: mecanismo de acción múltiple; SC: canal de sodio. Adaptada de Chen, et al., 2018⁸.

Bibliografía

- Patsalos PN. Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide. 3rd ed. London, UK: Springer; 2016.
- Genton P, Roger J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: a historical perspective. *Epilepsia*. 1997;38(Suppl 5):S2-5.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75:279-86.
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2014;55:1534-43.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
- 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;58:512-21.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-42.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 137. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial immunotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsies*. 2013;54(3):551-63.
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Mason AG. Antiepileptic drug immunotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011412.
- Xiao Y, Gan L, Wang J, Luo M, Luo H. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (11):CD008781.
- Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD001904.
- Nolan SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD012065.
- Nolan SJ, Tudur Smith C, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD001031.
- Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD001911.
- Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001769.
- Nolan SJ, Muller M, Tudur Smith C, Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD003615.
- Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Carizio FA, Pereira LR. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:589-98.
- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000; 22:75-80.
- Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:31-6.
- Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, et al. The primary prevention of epilepsy: a report of the prevention task force of the international league against epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59:905-14.
- Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects and drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res*. 2017;145:317-26.
- Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:157-63.
- Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20:369-75.
- Kumari S, Mishra CB, Tiwari M. Polypharmacological drugs in the treatment of epilepsy: the comprehensive review of marketed and new emerging molecules. *Curr Pharm Des*. 2016;22:3212-25.
- Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*. 2014;83:552-60.
- Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol*. 2014;71:985-93.
- 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.
- Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 study group. *Epilepsy Res*. 1997; 26:423-32.
- Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40:1141-6.
- Taing KD, O'Brien TJ, Williams DA, French CR. Anti-epileptic drug combination efficacy in an in vitro seizure model-phenytoin and valproate, lamotrigine and valproate. *PLoS One*. 2017;12:e0169974.
- Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 6:CD001909.
- Poolos NP, Castagna CE, Williams S, Miller AB, Story TJ. Association between antiepileptic drug dose and long-term response in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;69:59-68.
- Yasam VR, Jakki SL, Senthil V, Eswaramoorthy M, Shanmuganathan S, Arjunan K, et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1533-46.
- Lee BI, No SK, Yi SD, Lee HW, Kim OJ, Kim SH, et al. Unblinded, randomized multicenter trial comparing lamotrigine and valproate combination with controlled-release carbamazepine monotherapy as initial drug regimen in untreated epilepsy. *Seizure*. 2018;55:17-22.

Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para síndromes epilépticos y epilepsias en pacientes en edad pediátrica

Juan C. Reséndiz-Aparicio^{1*}, Jesús M. Padilla-Huicab², Iris E. Martínez-Juárez³, Gustavo Hernández-Martínez⁴, Eunice López-Correa⁵, Benjamín Vázquez-Juárez⁶, Rosana Huerta-Albarrán⁷ y Claudia Rivera-Acuña⁸

¹PPE, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez y Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Ciudad de México; ²Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche; ³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁴Centro de Alta Especialidad del Estado de Veracruz Dr. Rafael Lucio, Jalapa, Veracruz; ⁵Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico La Raza, IMSS, Ciudad de México; ⁶Hospital para el Niño Poblano, Puebla; ⁷Hospital General de México Dr.o Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ⁸Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE, Puebla. México

Resumen

Alrededor del 65% de los niños con epilepsia de reciente diagnóstico logran el control sostenido de sus crisis epilépticas (CE) con el fármaco antiepiléptico (FAE) inicialmente prescrito y un 15-20% requieren la combinación de otros FAE. Para el inicio del tratamiento con un FAE deben considerarse aspectos básicos como son la capacidad de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. El inicio de tratamiento con FAE en edad pediátrica, como en cualquier edad, tiene que ser personalizado, pero en estos casos la edad biológica y su grado de desarrollo es fundamental; así mismo, debe de tomarse en cuenta el tipo de crisis, tipo de síndrome epiléptico, la comorbilidad, en muchos casos la etiología, e incluso otros aspectos como son la tolerabilidad y la disponibilidad de uso. En caso de no lograrse un control adecuado de crisis, se deberán realizar combinaciones sinérgicas, vigilando que no se incrementen los efectos adversos. Recordemos que un alto porcentaje de pacientes inician su epilepsia en la etapa pediátrica, razón por la cual el tratamiento en este grupo de edad es fundamental y donde manejamos siempre dosis calculadas en relación al peso del paciente.

Palabras clave: Fármacos antiepilépticos. Monoterapia. Politerapia. Edad pediátrica. Niños.

Clinical guideline. Antiepileptic drugs of choice for epileptic syndromes and epilepsies in pediatric patients

Abstract

Approximately 65% of children with newly diagnosed epilepsy achieve sustained control of their epileptic seizures with the antiepileptic drug (AED) initially prescribed, and 15-20% require the combination of other AEDs. To begin treatment with an AED, basic aspects should be considered, such as the capacity for absorption, distribution, metabolism, and elimination of the drug. Treatment with an AED in pediatric patients, as for any age, must be personalized, but in these cases, the biological age and its degree of development are fundamental. Furthermore, the type of seizure, type of epileptic syndrome, comorbidity,

Correspondencia:

*Juan Carlos Reséndiz-Aparicio

E-mail: jc_doc@yahoo.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-01-2019

Fecha de aceptación: 02-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000056

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):32-40

www.revexneurociencia.com

in many cases the etiology, and even other aspects such as tolerability and availability of use must be considered. If adequate seizure control is not achieved, synergistic combinations could be used, making sure that adverse effects are not increased. Remember that a high percentage of patients initiate their epilepsy in the pediatric stage, which is why management in this age group is fundamental, and doses must always be calculated in relation to the weight of the patient.

Key words: Antiepileptic drug. Monotherapy. Polytherapy. Childhood. Pediatric.

Introducción

La presente es una Guía Clínica de tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes en edad pediátrica. Su elaboración consistió en establecer las preguntas PICO y desarrollarlas; los niveles de evidencia se basaron en artículos publicados en revistas indexadas y en otras guías internacionales como las guías de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Guía de Epilepsia del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) y la Guía de la Sociedad Andaluza de epilepsia, así mismo se emiten recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE).

¿Cuáles son las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas del paciente en edad pediátrica respecto al adulto en el manejo farmacológico de la epilepsia?

Los pacientes en edad pediátrica tienen variaciones amplias en la capacidad de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos antiepilépticos (FAE) (Fig. 1). La eliminación de los FAE es más rápida que en los adultos, lo que obliga a calcular las dosis de acuerdo con el peso o superficie corporal y a tener precaución con los efectos tóxicos (Tablas 1 y 2)¹⁻⁶.

¿El tratamiento con FAE de un paciente debe basarse en el tipo de síndrome epiléptico?

Para establecer el diagnóstico de epilepsia, es suficiente si nos encontramos con un síndrome epiléptico⁷ que, en la clasificación actual, correspondería con el nivel tres de diagnóstico⁸. Un síndrome epiléptico, por definición, presupone una enfermedad que incorpora características en común, como es el tipo de crisis, los hallazgos electroencefalográficos, los estudios de imagen que comparten, la edad de inicio y/o de remisión cuando es aplicable, factores desencadenantes de crisis, variación diurna e incluso, a veces, el pronóstico, por tanto es de mucha ayuda indicar el tratamiento en base al tipo de síndrome⁸.

¿Qué evidencia existe para tratar los síndromes epilépticos descritos en el recién nacido, la epilepsia neonatal familiar benigna, la encefalopatía mioclónica temprana y el síndrome de Ohtahara?

Lo primero que establecer es que no existen revisiones sistemáticas ni guías clínicas para el manejo de los síndromes descritos en el recién nacido, por lo tanto, la evidencia de tratamiento es nivel IV, es decir, la recomendación es U en todos estos casos.

- Epilepsia neonatal familiar benigna (BNFE): el uso de terapia con medicamentos como carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC) y valproato (VPA) puede ser necesario para los casos de crisis muy frecuentes o estado epiléptico. La CBZ incluso en dosis bajas se ha establecido como muy buena opción en la BNFE incluso en el estado epiléptico^{9,10}. Por lo general, los pacientes requieren tratamiento durante los primeros 6-12 meses de vida.
- Encefalopatía mioclónica temprana (EME): inicio temprano con patrón de brote supresión en el EEG, varios tipos de crisis y retraso psicomotor. Las etiologías metabólicas son causa frecuente en EME. El brote supresión de EME es un tanto diferente al de Ohtahara, ya que en general la fase del brote es más corta y el periodo de supresión es más largo. El uso de esteroide y ACTH puede ser efectivo en algunos casos¹¹.
- Síndrome de Ohtahara: se calcula que el 75% de los casos evolucionan entre el segundo a sexto mes a un síndrome de West. Para su tratamiento, que es difícil, han mostrado utilidad en algunos casos la ACTH, el LEV y altas dosis de PB¹¹.

¿Cuál es la evidencia de tratamiento en el síndrome de West?

Tenemos datos insuficientes para determinar la efectividad de la dieta cetogénica, la inmunoglobulina intravenosa, el LEV, el nitrazepam (NZP), el topiramato (TPM), el VPA y la vitamina B6 en el tratamiento de los espasmos infantiles¹².

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos (FAE) tradicionales y su uso en edad pediátrica

Fármacos antiepilépticos tradicionales y su uso en edad pediátrica				
FAE	Dosis inicial (mg/kg/día)	Dosis de mantenimiento	Dosis diaria	Presentación
Diazepam	2-5 años: 1.5 mg/kg/día 6-11 años: 0.9 mg/kg/día	Igual Igual	Tres veces	Solución inyectable: 10 mg/2 ml Comprimidos: 2, 5 y 10 mg
Carbamazepina	5-10 mg/kg/día	15-30 mg/kg/día	Dos o tres veces	Suspensión: 100 mg/5 ml Tabletas: 200, 400 mg
Clobazam	0.25 mg/kg/día	1 mg/kg/día	Una o dos veces	Tabletas: 10 mg
Clonazepam	0.01 mg/kg/día	0.1 mg/kg/día	Dos o tres veces	Gotas: 2.5 mg/ml Comprimidos: 0.5 y 2 mg Solución inyectable: 1 mg/ml
Fenitoína	4-5 mg/kg/día	4-8 mg/kg/día	Dos o tres veces	Suspensión: 37.5 mg/5 ml Tabletas: 100 mg
Fenobarbital	5 mg/kg/día	Igual	Una o dos veces	Tabletas: 100 mg
Gabapentina	10-15 mg/kg/día	30-100 mg/kg/día	Dos o tres veces	Cápsulas: 300 y 400 mg
Lamotrigina	0.5 mg/kg/día	2-10 mg/kg/día	Dos veces	Tabletas: 25, 50 y 100 mg
Levetiracetam	10 mg/kg/día	40-60 mg/día	Dos veces	Solución: 100 mg/ml Tabletas: 250, 500 y 1,000 mg 500 mg liberación prolongada
Oxcarbazepina	5-10 mg/kg/día	20-30 mg/kg/día	Una o dos veces	Suspensión: 300 mg/5 ml Tabletas: 300 y 600 mg 150, 300 y 600 mg liberación prolongada
Pregabalina	3.5-5 mg/kg/día	15-20 mg/kg/día	Dos veces	Cápsulas: 75 y 150 mg
Topiramato	0.5-1.0 mg/kg/día	4-8 mg/kg/día	Una o dos veces al día	Tabletas: Liberación normal y prolongada 25, 50 y 100 mg
Valproato	10-15 mg/kg/día	15-60 mg/kg/día	Dos o tres veces	Jarabe: 250 mg/5 ml Suspensión: 200 mg/5 ml Solución gotas: 200 mg/ml Solución pediátrica: 100 mg/ml Tabletas: 100, 200, 400 y 500 mg Cápsulas: 250 y 500 mg Liberación prolongada: 200, 300, 600 y 500 mg
Vigabatrina	40 mg/kg	80-100 mg/kg/día (150 mg/kg/por día para espasmos infantiles)	Dos o tres veces	Tabletas: 500 mg

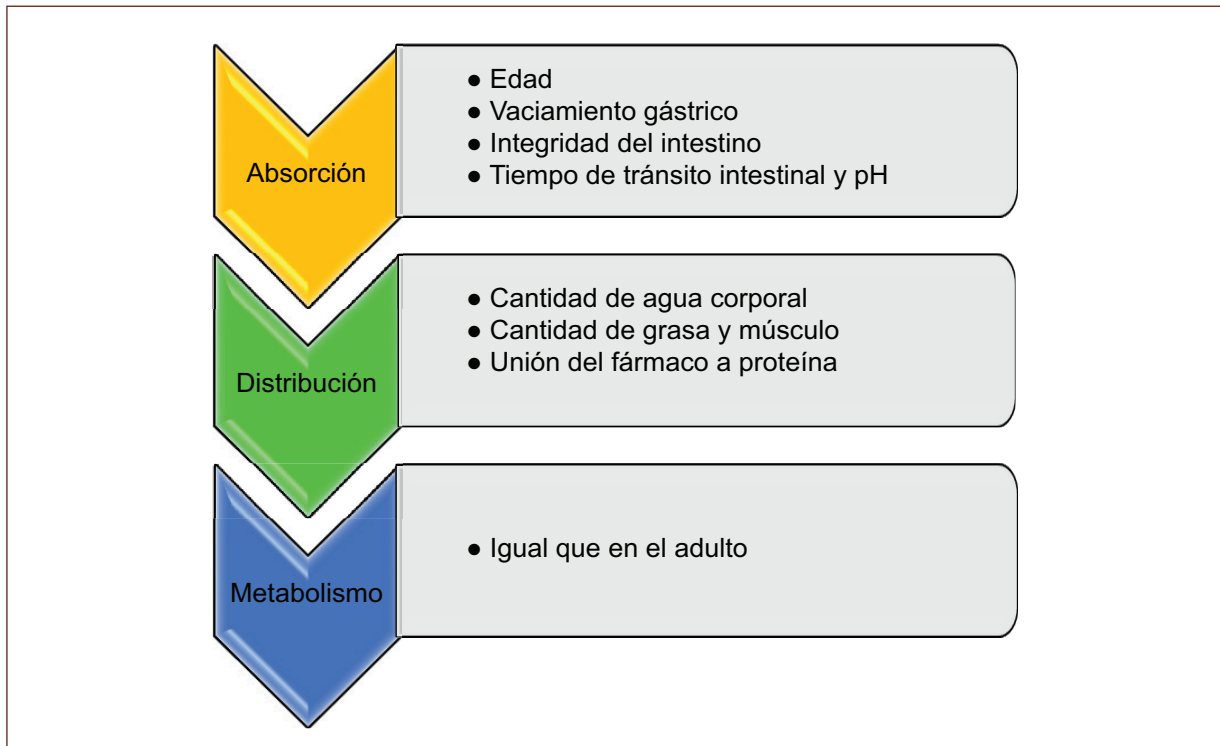


Figura 1. Variables farmacocinéticas y farmacodinámicas en edad pediátrica y uso de fármacos antiepilépticos¹⁻⁶.

Tabla 2. Fármacos antiepilépticos nuevos y su uso en edad pediátrica

Fármacos antiepilépticos nuevos y su uso en edad pediátrica					
Medicamento	Dosis inicial (mg/kg/día)	Mantenimiento	Dosis diaria	Efectos secundarios	Formulación
Lacosamida	1-2	6-9	2	Mareos, cefalea, diplopía, náuseas	Tabletas: 50, 100, 150 y 200 mg
Lamotrigina/ monoterapia	0.5	2-10	2	Erupción, somnolencia, mareos, náuseas, diplopía	Tabletas: 5, 25, 50 y 100 mg
Con la enzima inductora FAE	2	5-15	2		
Con valproato	0.2	1-5	1-2		
Levetiracetam	10	20-60	2	Cefalea, anorexia, somnolencia, problemas conductuales	Tabletas: 250, 500 y 1000 mg Suspensión: 100 mg/1 ml
Oxcarbazepina	5-8	10-30	2	Mareos, ataxia, hiponatremia	Tabletas: 300 y 600 mg Suspensión: 300 mg/5 ml
Topiramato	1	6-9	2	Pérdida de peso, letargo, anorexia, hipertermia, cálculos renales	Tabletas: 25, 50 y 100 mg
Vigabatrina	20-50	50-150	2	Hipercinesia, aumento de peso, insomnio, defectos del campo visual	Tabletas: 500 mg

El control temprano de los espasmos podría mejorar el desarrollo en aquellos que no tienen una etiología subyacente probada¹³; dar tratamiento rápido con ACTH o prednisolona, más que con vigabatrina (VGB), en West de causa desconocida, mejora los resultados cognitivos a largo plazo¹². Tanto los esteroides como la VGB tienen efectos secundarios potencialmente graves y se tienen que vigilar.

Los estudios no son suficientes para establecer qué otras formas de corticoesteroides (prednisolona, dexametasona, metilprednisolona) sean tan efectivos y recomendables como la ACTH para tratar el espasmo infantil a corto plazo¹².

Se consideran medicamentos de primera línea el uso de ACTH, esteroides o VGB y de segunda línea benzodiazepinas, dieta cetogénica, TPM y VPA, aunque los beneficios a largo plazo de las diferentes terapias siguen siendo inciertos, y se necesita más investigación sobre este tema (Tabla 3)¹³.

¿Qué evidencia existe para tratar el síndrome de Lennox-Gastaut?

Para elegir el tratamiento deben considerarse las comorbilidades conductuales y psiquiátricas como depresión, ansiedad y psicosis, se debe tener en cuenta que el paciente presenta muchos tipos de crisis y algunos fármacos pueden ayudar a disminuir algunos tipos de crisis, pero incrementar otros. Algunas combinaciones pueden ser sinérgicas y reducir el número de crisis, solo tiene que vigilarse que no se incrementen los efectos adversos (Tabla 4)^{14,15}.

El VPA es un fármaco de primera línea, mientras que el clobazam (CLB), la dieta cetogénica, la lamotrigina (LTG), el LEV y el TPM son efectivos como terapias adjuntas¹⁵⁻¹⁹. Otras opciones para crisis resistentes son: canabidiol, cirugía resectiva, estimulación del nervio vago, callosotomía o estimulación transcraneal²⁰⁻²².

¿Qué fármacos tienen la mayor eficacia en pacientes pediátricos con epilepsia mioclónica astática o síndrome de Doose?

El VPA se considera el FAE de primera elección, pudiendo asociarse con benzodiazepinas (BZD), etosuximida (ESM), LTG, LEV y TPM²³.

La dieta cetogénica puede ser muy eficaz. Los antiepilépticos que deben evitarse son: CBZ, gabapentina (GBP), OXC, pregabalina (PGB), tiagabina (TGB) y VGB, debido a que estos incrementan las CE mioclónicas (Tabla 5)^{24,25}.

Tabla 3. Tratamiento en Síndrome de West*

Tratamiento en Síndrome de West	Nivel evidencia	Recomendación
Datos insuficientes para determinar si dieta cetogénica, inmunoglobulinas, LEV, NZP, TPM, VPA y vitamina B6 son efectivos en el tratamiento de los espasmos infantiles	III y IV	U
Utilizar rápido ACTH o prednisolona en síndrome de West de causa desconocida mejora el resultado cognitivo a largo plazo	II y III	C
Estudios no suficientes para establecer que otras formas de corticoesteroides sean tan efectivos y recomendables como la ACTH para tratar el espasmo infantil a corto plazo	III y IV	U
La ACTH en dosis bajas (20-30 UI) vs. dosis alta (150 UI/m ²), muestra eficacia similar	I y II	B
La ACTH es más efectiva que la VGB en espasmo infantil no asociado a esclerosis tuberosa	III	C
La VGB es más efectiva en espasmo infantil asociado a esclerosis tuberosa	III	C
Medicamentos de primera línea: ACTH, esteroides o VGB, y de segunda línea: BZD, dieta cetogénica, TPM y VPA	IV	R- PPE

* Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México^{12,13}. LEV: levetiracetam; NZP: nitrazepam; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; BZD: benzodiazepinas.

¿Qué tratamiento farmacológico está recomendado en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet?

Las crisis epilépticas en estos pacientes son refractarias. Una buena asociación es VPA con TPM, con mejoría sobre todo de las crisis focales y CE tónico-clónicas generalizadas. En algunos casos, ACTH o corticoides, dieta cetogénica, ESM, inmunoglobulinas intravenosas y

Tabla 4. Tratamiento en Síndrome de Lennox-Gastaut

Tratamiento en Síndrome de Lennox-Gastaut	Nivel evidencia	Recomendación
VPA, medicamento de primera línea en SLG	II y III	B
CLB, LTG, LEV y TPM, son eficaces como terapia de adición	II y III	B
Dieta cetogénica, se recomienda en crisis resistentes en SLG	III	C
Canabidiol, es útil en crisis resistentes en SLG	I y III	A
Callosotomía, es útil en crisis atónicas en SLG	III	C
Estimulación del nervio vago, es útil en crisis resistentes en SLG	III	C
No se recomienda el uso de CBZ, GBP, OXC, PGB, VGB	IV	R-PPE

*Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México¹⁵⁻²². VPA: valproato; CLB: clobazam; LTG: lamotrigina; LEV: levetiracetam; TPM: topiramato; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; VGB: vigabatrina; SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut. R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia.

Tabla 5. Tratamiento en Síndrome de Doose²³⁻²⁵

Tratamiento en Síndrome de Doose	Nivel evidencia	Recomendación
LTG	II	B
VPA	IV	R-PPE
Dieta cetogénica	IV	U

R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia.
VPA: valproato; LTG: lamotrigina.

Tabla 6. Tratamiento en Síndrome de Dravet*

Tratamiento en Síndrome de Dravet	Nivel evidencia	Recomendación
VPA es efectivo en crisis mioclónicas	IV	R-PPE
LTG puede agravar o desencadenar CE mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil o síndrome de Dravet.	IV	R-PPE
CLB, CNZ, LTG, LEV y TPM también son eficaces en las crisis mioclónicas.	IV	U

*Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México^{15,26}. R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia. VPA: valproato; LTG: lamotrigina; CLB: clobazepam; CNZ: clonazepam; LEV: levetiracetam; TPM: topiramato.

LEV han dado resultados satisfactorios²⁶. No deben emplearse: CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB y VGB debido a que empeorarían las CE mioclónicas (Tabla 6)¹⁵.

acuerdo con su eficacia/efectividad en monoterapia inicial en niños recientemente diagnosticados o sin tratamiento previo con epilepsia de inicio focal²⁷.

¿Cuál es el fármaco que debe usarse en una epilepsia occipital de inicio temprano o Síndrome de Panayiotopoulos?

La evidencia coloca la OXC con nivel A; la CBZ, el PB, la PHT, el TPM, el VPA y la VGB con nivel C, y el CLB, CZP y la LTG potencialmente con nivel D de

¿Cuál es el fármaco que debe usarse en una epilepsia mioclónica juvenil?

El TPM y el VPA son potencialmente eficaces/efectivos (nivel D) para todo tipo de crisis en este síndrome. Debe evitar administrarse CBZ, GBP, OXC, PHT y VGB, ya que pueden agravar o precipitar crisis de ausencia,

Tabla 7. Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas únicamente en edad pediátrica*

Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas únicamente en edad pediátrica	Nivel evidencia	Recomendación
El CLB puede ser ligeramente más eficaz en el tratamiento de epilepsia con CTCG como manejo inicial en monoterapia que PHT. Sin ventajas sobre la CBZ	II	B
La CBZ y la LTG pueden ser eficaces en el tratamiento como monoterapia de epilepsia con CTCG, con mayor falla a tratamiento en la CBZ pero respuesta más pronta en control de crisis (6 meses)	II	B
La CBZ y la PHT pueden ser eficaces como monoterapia en el tratamiento de epilepsia con CTCG, no hay diferencia entre ellas en efectos adversos ni en efectividad	II	B
El LEV, TPM y VPA pueden ser eficaces en el tratamiento de epilepsia con CTCG	III	R-PPE

* Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México²⁹⁻³³. R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia. CLB: clobazam, PHT: fenitoína, CBZ: carbamazepina, LTG: lamotrigina, LEV: levetiracetam, TPM: topiramato, VPA: valproato.

Tabla 8. Metaanálisis de Cochrane Library entre los FAE de primera generación en el tratamiento de CE focales*

Metaanálisis de Cochrane Library entre FAE de primera generación en el tratamiento de CE focales	
Estudio	Conclusiones
Tudur, 2002	La CBZ y la PHT presentan similar eficacia y efectividad en el tratamiento de CE focales
Tudur, 2003 Tudur, 2007	El PB es menos tolerado que la CBZ (con eficacia similar)
Nolan, 2013	El PB es menos tolerado que la PHT (con eficacia similar)
Nolan, 2013	La PHT y el VPA presentan efectividad similar en el control de CE
Glauser, 2006	La CBZ y la PHT muestran eficacia y efectividad con evidencias de buena calidad El VPA muestra eficacia y efectividad con evidencias de menor calidad

*Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México^{28,37,42-44}. CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; VPA: valproato.

mioclonías y en algunos casos las crisis tónico-clónicas generalizadas; así mismo, la LTG en algunos casos puede exacerbar las crisis mioclónicas (nivel F)^{28,29}.

¿Cuál es la evidencia de tratamiento en la epilepsia generalizada con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas únicamente en edad pediátrica?

No existen estudios clase I ni II en edad pediátrica, dejándonos solo estudios clase III y con ello un nivel de evidencia C, con posible efectividad con el uso en monoterapia de CLB, LTG, LEV, TPM y VPA³⁰⁻³³. Debe evitar administrarse CBZ y PHT, ya que pueden agravar o precipitar las CTCG (Tabla 7)²⁹.

Pregunta 11. ¿Qué FAE son considerados de primera elección en epilepsia focal de reciente diagnóstico en el paciente pediátrico?

Alrededor del 65% de los niños con epilepsia de reciente diagnóstico logran el control sostenido de sus CE con el FAE inicialmente prescrito. Un 15 a 20% adicional de los pacientes requiere combinación con otros FAE para el control de estas, mientras que el porcentaje restante no logra conseguir el control con los medicamentos disponibles, convirtiéndose en una epilepsia focal resistente^{34,35}.

En crisis focales en niños se recomienda como monoterapia de primera línea el uso de GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM; como monoterapia alternativa

Tabla 9. Estudios comparativos entre fármacos antiepilépticos (FAE) de tradicionales y nuevos en el tratamiento de CE focales*

Estudio	Conclusiones
Glaser 2006	Los FAE de segunda generación (GBP, LTG, OXC y TPM) no son inferiores en efectividad comparados con los de primera generación Los FAE de segunda generación (GBP, LTG, OXC y TPM) presentan similar eficacia entre sí
Privitera 2003	TPM (dosis de 100 o 200 mg/día), GBP, LTG, OXC y TPM (600 mg/día) y VPA (1,250 mg/día) demuestran resultados similares en eficacia
Gamble 2006	Con LTG se presenta mejor tolerabilidad y apego al tratamiento que con CBZ
Nolan 2013 Arya 2013	La OXC presenta similar eficacia a la PHT, pero es mejor tolerada
Koch 2009	La OXC presenta similar eficacia y efectividad que la CBZ
Marson 2007 Tudur 2007	La LTG demuestra mayor efectividad que CBZ, GBP y TPM, pero no que la OXC La CBZ demuestra mayor eficacia en la remisión de las crisis, durante un periodo de 12 meses en relación a la GBP, pero no mayor a la observada con LTG, OXC y TPM El FAE que presenta menor eficacia es la GBP y el menos tolerado es el TPM CBZ, LTG y OXC presentan demuestran mayor apego y mejor control en el tratamiento de las CE focales Con VPA se presenta un apego similar a la CBZ, pero con menor eficacia La PHT y el TPM son menos efectivos que la LTG y menos eficaces que la CBZ
Brodie 2007 Perry 2008	El LEV demuestra similar eficacia y tolerabilidad que la CBZ en epilepsia focal de reciente diagnóstico
CSGCE 1998 Bawden 1999	El CLB presenta una eficacia similar a la PHT y la CBZ como monoterapia en el control de CE focales y CTCG No existen diferencias en los resultados de pruebas cognitivas aplicadas en niños a los 12 meses de tratamiento, recibiendo CBZ o CLB
Rosenow 2012	No existen diferencias de eficacia y tolerabilidad con LEV o LTG en el control de CE focales o CG, como monoterapia a las 26 semanas de tratamiento en pacientes mayores de 12 años

* Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México^{28,37,42-52}.
CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato.

Tabla 10. Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas (CE) focales en edad pediátrica*

Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas focales en edad pediátrica	Grado de recomendación
CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA pueden ser utilizados en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el niño	A
El LEV puede ser utilizado en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el niño	C

* Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México^{28,37,42-52}.
CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato.

CBZ o VPA y como terapia coadyuvante CLB o LCM o alguno de los empleados como monoterapia. Al emplear VPA hay que tener presente sus riesgos teratogénicos en pacientes en edad fértil, particularmente cuando se usan dosis altas (Tablas 8, 9 y 10)^{28,36-44}.

¿Qué FAE son considerados de primera elección en epilepsias generalizadas de reciente diagnóstico en edad pediátrica?

La elección de un FAE en crisis generalizadas tiene que ser personalizada de acuerdo a la edad, tipo

de crisis, tolerabilidad, disponibilidad de uso y otros aspectos.

El VPA sigue siendo el fármaco de elección como monoterapia para todo tipo de crisis epilépticas generalizadas en edad pediátrica, valorando el riesgo/beneficio en pacientes con déficit cognitivo, riesgo de sobrepeso y de teratogénesis en adolescentes en edad fértil. Otras opciones incluyen el LEV y el TPM. Debe de evitarse la administración de CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT y VGB, ya que pueden precipitar las crisis generalizadas tónico-clónicas y las crisis mioclonicas^{15,29,35}.

Bibliografía

- Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs*. 2016;76:647-61.
- Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs a review. *Pediatr Ann*. 2015;44:e36-42.
- Pellock JM, Arzimanoglou A, D'Cruz O, Holmes GL, Nordli D, Shinnar S. Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: the case for disease similarity. *Epilepsia*. 2017;58:1686-96.
- Yozawitz E, Stacey A, Pressler RM. Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Drugs*. 2017;19:553-67.
- Linder C, Wide K, Walander M, Beck O, Gustafsson LL, Pohanka A. Comparison between dried blood spot and plasma sampling for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a step towards home sampling. *Clin Biochem*. 2017;50:418-24.
- Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016;18:367-83.
- 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;55:475-82.
- 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;58:512-21.
- Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017;89:893-9.
- Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:2019-30.
- Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev*. 2011;33:213-20.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*. 2012;78:1974-80.
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. *Treatment of Infantile Spasms*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2014.
- Tournay AE. Dynamed Plus: patients with Lennox-Gastaut Syndrome. Spain: Marzo; 2018.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 137. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Lemmon ME, Kossoff EH. New treatment options for lennox-gastaut syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:519-28.
- Hancock EC, Cross H. *Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2013.
- Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the lennox-gastaut syndrome. Lamictal lennox-gastaut study group. *N Engl J Med*. 1997;337:1807-12.
- Kossoff EH, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with lennox-gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 4:29-33.
- Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of lennox-gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure*. 2013;22:3-8.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with lennox-gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-96.
- Tzadok M, Ulriel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current israeli experience. *Seizure*. 2016;35:41-4.
- Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the children's hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48:1703-7.
- Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:988-93.
- von Stülpnagel C, Coppola G, Striano P, Müller A, Staudt M, Kluger G. First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome). *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:459-63.
- Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey; 2002.
- Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: a comparative incidence study. *Seizure*. 2018;57:66-9.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälväinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63.
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE commission of pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56:1185-97.
- Arya R, Giridharan N, Anand V, Garg SK. Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009258.
- Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Smith CT. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD001911.
- Nevitt SJ, Smith CT, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD001031.
- Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatr*. 2013;50:1033-40.
- Sánchez-Álvarez JC, Ramos-Lizana J, Machado-Casas IS, Serrano-Castro PJ, Martínez-Antón JL, Ruiz-Giménez J, et al. Combined treatment with antiepileptic drugs. Andalusian epilepsy guide 2015. *Rev Neurol*. 2015;60:365-79.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1000-15.
- Smith CT, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials*. 2007;8:34.
- Brodie MJ, Perucca E, Rylvin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- Wechsler RT, Li G, French J, D'Cruz O, Williams P, Goodson R, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia*. 2014;55:1088-98.
- Lang N, Lange M, Schmitt FC, Bös M, Weber Y, Evers S, et al. Intravenous lacosamide in clinical practice-results from an independent registry. *Seizure*. 2016;39:5-9.
- Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1214.
- Smith CT, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD001904.
- Nolan SJ, Smith CT, Pulman J, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD002217.
- Nolan SJ, Marson AG, Pulman J, Smith CT. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001769.
- Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:165-75.
- Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD001031.
- Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013;27:273-86.
- Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD006453.
- Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol*. 2008;23:515-9.
- Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian study group for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:952-9.
- Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, et al. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. Canadian study group for childhood epilepsy. *Epilepsia Res*. 1999;33:133-43.
- Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, et al. The laLiMo trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1093-8.

Guía clínica. Diagnóstico y tratamiento de crisis febriles

Carlos Aguirre-Velázquez¹, Alma M. Huerta Hurtado^{2*}, Hugo Ceja-Moreno³, Karina Salgado-Hernández⁴, Roberto San Román-Tovar⁵, Martha A. Ortiz-Villalpando⁶, Avril Molina-García⁷, Guadalupe Vargas-Ramírez⁸, Jaime López-Rivera⁹ y Rosana Huerta-Albarrán¹⁰

¹Escuela Nacional de Medicina TEC de Monterrey, Monterrey; ²Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional De Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; ³Hospital Civil Viejo Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco; ⁴Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca; ⁵Hospital General de Occidente Zoquipan, Zapopan, Jalisco; ⁶Centro de Rehabilitación Infantil e Inclusión Infantil de Occidente, CRIT, Guadalajara, Jalisco; ⁷Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Chihuahua; ⁸Hospital Pediátrico de León, León, Guanajuato; ⁹Hospital Universitario, Saltillo, Coahuila; ¹⁰Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México. México

Resumen

Las crisis febriles (CFe) son el problema más común en la práctica neurológica pediátrica. Son episodios convulsivos en el curso de una enfermedad febril en ausencia de epilepsia, desequilibrio hidrometabólico severo o neuroinfección. Su diagnóstico es clínico y se clasifican en simples y complejas. El estado epiléptico febril ocurre en aproximadamente el 5% de los casos. Es conveniente enseñar a los padres la forma de actuar ante una crisis y aclarar que una CFe no es una forma de epilepsia, sino un proceso benigno que no suele dejar secuelas neurológicas y en el que la mortalidad es nula. En esta guía clínica se señalan los factores de riesgo de recurrencia, así como las instrucciones de manejo para la primera CFe, los criterios para admisión hospitalaria y el tratamiento para crisis prolongada.

Palabras clave: Crisis febriles. Diagnóstico. Tratamiento.

Clinical guideline. Febrile seizures, diagnosis and treatment

Abstract

Febrile seizures (FeS) are the most common problem in pediatric neurological practice. They are convulsive episodes during the course of febrile illness in the absence of epilepsy, severe hydroelectrolytic imbalance or neuroinfection. Its diagnosis is clinical and classified as simple and complex. Febrile status epilepticus occurs in approximately 5% of cases. It is convenient to teach parents how to act in a seizure and clarify that a FeS is not epilepsy, it is a benign process that usually does not leave neurological sequelae, and in which mortality is zero. In this clinical guide, we indicate risk factors for recurrence, management instructions for the first FeS, as well as criteria for hospital admission and treatment for prolonged seizures.

Key words: Febrile seizures. Diagnosis. Treatment.

Correspondencia:

*Alma Maritza Huerta-Hurtado

E-mail: almamaritza@hotmail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-02-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000057

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):41-47

www.revmexneurociencia.com

¿Qué es una crisis febril simple?

Las crisis febriles simples (CFeS) ocurren en niños de 3 meses a 5 años de edad¹⁻⁴. Es una crisis tónico-clónica generalizada acompañada por fiebre sin infección del sistema nervioso central (SNC), trastorno metabólico, ni antecedentes de crisis afebriles⁵⁻⁸. Se considera fiebre una temperatura mayor de 38 °C rectal, mayor de 37.5 °C axilar o timpánica mayor de 38.2 °C⁹. Las CFeS pueden ocurrir antes o después de que la fiebre sea aparente, dentro de 24 h, en el curso de una enfermedad febril¹⁰⁻¹². Afectan al 2-5% de la población pediátrica y se ha reportado que son más frecuentes en algunos grupos étnicos asiáticos^{3,13,14}. Son de carácter benigno, por ser convulsiones provocadas y no una epilepsia^{7,13}.

¿Qué es una crisis febril compleja?

Se considera una crisis febril compleja (CFeC) a una crisis febril (CFe) focal o generalizada, con duración de más de 15 minutos, recurrente (más de una vez en 24 h) y/o asociada con anormalidades neurológicas postictales, con mayor frecuencia una parálisis postictal (parálisis de Todd), o bien que el paciente presente déficits neurológicos previos¹⁵⁻¹⁷.

El niño que se presenta con una CFe prolongada que se detuvo con la terapia anticonvulsiva (es decir, diazepam [DZP]) antes del minuto 15 también debe clasificarse dentro de este grupo^{15,18}.

Se considera estado epiléptico febril cuando la CFeC dura más de 30 minutos, o consiste en CFe seriales más cortas, sin que se recupere la consciencia en el estado interictal^{6,10,15,16}.

¿Cuándo realizar una punción lumbar en la primera crisis febril simple?

En los niños de cualquier edad que inician con una CFe es pertinente descartar una infección en el SNC (encefalitis/meningitis), con especial cuidado en los menores de 6 meses, en crisis convulsiva de más de 15 minutos, que ocurran más de dos en un periodo de 24 h, que la presentación de la crisis sea de tipo focal motor o no motor con afectación del estado de alerta y/o que el niño curse con los siguientes datos clínicos:

- Somnolencia que alterne con irritabilidad o la escala de Glasgow sea menor de 15 puntos.
- Rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski.
- Vómitos, fontanela tensa o abombada, papiledema.
- Presencia de un exantema macular o petequeal.

– Posturas anormales en la etapa posconvulsión o que se mantenga en estupor durante más de una hora luego de la crisis convulsiva^{6,19-21}.

El riesgo de meningitis bacteriana en niños que se presentan con fiebre y crisis es del 3%, pero en una CFeC es del 9%. Por lo anterior todos los niños con CFeC con sospecha de infección del SNC y en el caso de CFeC sin signos clínicos de meningitis deben ser observados de cerca y revisados en dos horas por un pediatra y decidir nuevamente si realizar la punción lumbar¹⁵ (Tabla 1).

¿Cómo se tratan una crisis febril simple o una compleja en su fase aguda ictal?

El manejo de las CFeS inicia con la capacitación a los padres para casa²² (Tabla 2). Informar a los padres de que su hijo no morirá, que la asociación con epilepsia es rara, y que la frecuencia de las CFeS disminuye con la edad^{13,16,23,24}. Advertir que si la crisis se prolonga 5 minutos o más hay que llamar una ambulancia, aplicar tratamiento de rescate o acudir a una Servicio de Urgencias. Varios autores apoyan que la intervención en la fase aguda de la CFeS rara vez es requerida^{12,28}.

En caso de crisis recurrentes, administre tratamiento de rescate, teniendo en cuenta que el uso de benzodiazepinas puede causar depresión respiratoria²⁴. Las benzodiazepinas por vía intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), oral, intranasal o rectal se utilizarán para abortar las crisis, pero no se recomiendan para el tratamiento profiláctico^{1,25} (Tabla 3).

En una revisión sistemática sobre el uso de fármacos antiepilépticos (FAE) en crisis convulsivas en curso, incluyendo el estatus epiléptico, se analizó la eficacia y seguridad en el uso de midazolam (MDL), diazepam (DZP), lorazepam (LZP), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB) y paraldehído (PH), llegando a la conclusión de que el LZP i.v. o rectal es tan o más efectivo que el DZP²⁶. El MDL bucal es más efectivo que el DZP rectal e igual de efectivo en forma intranasal que el DZP i.v. El MDL bucal o nasal es el tratamiento de elección cuando no se cuenta con acceso i.v. o para el manejo domiciliario por los padres²⁶⁻²⁸ (Tabla 4).

Criterios de hospitalización

Independientemente de la duración de la crisis el paciente debe ser evaluado para determinar la fuente de la fiebre con una historia clínica, documentación de antecedente de CFeS, epilepsia, inmunizaciones, duración de la crisis, fase postictal y cualquier síntoma

Tabla 1. Punción lumbar en crisis febriles y criterios de hospitalización

Datos	Nivel de evidencia	Recomendación
La punción lumbar debe obtenerse en niños con CFe menores de 12 meses que no tengan esquema de vacunación completo o que hayan recibido esquema antibiótico previo	III	B
La punción lumbar debe obtenerse en niños con CFe que cursen con alteraciones de alerta y/o signos meníngeos a cualquier edad	II	B
Los menores de 12 meses con una CFeS deben puncionarse a menos que un pediatra con experiencia valore al paciente y decline, pero deberá valorarlo nuevamente en 2 h	III	C
Todos los pacientes menores de 18 meses con una primera CFeS deben admitirse en el Servicio de Urgencias	I	A
Los pacientes ya diagnosticados con recurrencia de CFe no requieren hospitalización	I	A
No es necesaria la hospitalización en mayores de 18 meses clínicamente estables sin signos o síntomas que requieran estudios diagnósticos	I	A

CFe: crisis febril; CFeS: crisis febril simple.

Tabla 2. Manejo inicial de crisis febriles en casa²²

Manejo inicial de CFe en casa
1. Mantener la calma. Aflojar la ropa, especialmente alrededor del cuello. Proteja al niño de golpes durante la CFe
2. No introducir dedos u objetos en la boca del niño ni obstruirla. No forzar la apertura bucal
3. Revise que el niño tenga una posición lateral de recuperación adecuada donde no obstruya la vía aérea una vez que pasó la crisis
4. Observar el tipo de crisis o movimientos y su duración
5. Explique que al final el niño estará dormido hasta durante una hora después de la crisis
6. En caso de CFe recurrentes, administre medicamento de rescate en caso de una crisis tónica-clónica que dure más de 5 min
7. Administrar MDL oral o nasal como primera línea de tratamiento. DZP rectal 0.5 mg/kg cuando no tenga MDL
8. Buscar atención médica si la crisis dura más de 5 min. Contacte a su pediatra u otro profesional de la salud
9. Los padres de niños con alto riesgo de recurrencia deberán recibir un entrenamiento apropiado

CFe: crisis febril; DZP: diazepam; MDL: midazolam.

focal⁴. La Academia Americana de Pediatría recomienda que no es necesaria la hospitalización en mayores de 18 meses clínicamente estables sin signos o síntomas que requieran estudios diagnósticos²⁸. Se instruye a los padres para manejo en casa (Tabla 1)²². Hospitalización en menores de 18 meses para observación y la posible realización de punción lumbar. Los pacientes ya diagnosticados con recurrencia de CFe no requieren hospitalización^{12,29} (Tabla 1).

¿Se requiere tratamiento antiepiléptico a largo plazo en la crisis febril?

– CFeS. En una revisión sistemática para evaluar el uso de medidas conservadoras y antipiréticas se concluyó que no existe evidencia de que tengan alguna utilidad

en la prevención de recurrencias de las CFeS³⁰. No hay evidencia de la utilidad clínica en el uso continuo o intermitente de antiepilépticos (DZP oral o rectal, PB, difenilhidantoína o valproato) en las CFeS²³. No hay evidencia de que el tratamiento continuo o intermitente de antiepilépticos en CFeS pueda prevenir el desarrollo de epilepsia posteriormente^{6,18,31}.

– CFeC. No se recomienda utilizar sistemáticamente profilaxis con medicamentos antiepilépticos a largo plazo, ya que no hay información clara de su uso en CFeC²³. Existe evidencia que apoya el uso intermitente de PB y antipiréticos, clobazam (CLB) o DZP rectal para prevenir la recurrencia de CFeC, sin embargo, esta información no separa claramente las crisis simples de las complejas y puede haber sesgo debido a la incidencia relativa de ambas crisis³².

Tabla 3. Tratamiento de rescate para manejo agudo (ictal) de crisis febril en niños²⁵

Antiepiléptico	Vía	Dosis
MDL (ampolleta de 15 mg/3 ml)	Oral Nasal i.v. i.m.	0.5 mg/kg, repetir en 10 minutos si es necesario 0.2-0.5 mg/kg dividido en narinas, máximo 10 mg 0.2 mg/kg o 0.15 mg/kg en infusión 0.2 mg/kg o 5-10 mg dosis única
DZP (ampolleta de 10 mg/2 ml)	Rectal i.v.	0.5 mg/kg 0.3-0.5 mg/kg en bolo a velocidad 5 mg/minuto, repetir en 10 min si es necesario 0.01 mg/kg/min en infusión
LZP (ampolleta de 2 mg/1 ml)	i.v.	0.1 mg/kg (máximo 4 mg en mayores de 40 kg)
El MDL oral es más efectivo que el DZP rectal e igual de efectivo intranasal que el DZP i.v. (nivel I de evidencia)		
El MDL bucal o nasal es el tratamiento de elección cuando no se cuenta con acceso i.v. o para el manejo domiciliario por los padres (nivel III de evidencia)		

DZP: diazepam; i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular; LZP: lorazepam; MDL: midazolam.

Tabla 4. Tratamiento de una CFe en entorno hospitalario

Tratamiento de una CFe en entorno hospitalario	
1	Valorar A B C
2	Permeabilizar la vía aérea, aspirar secreciones, mantener una adecuada ventilación y asegurar la perfusión
3	Obtener acceso venoso
4	Monitorear signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, oximetría de pulso)
5	Administre oxígeno, si es necesario (SaO ₂ < 90%)
6	Administre un bolo intravenoso de DZP a una dosis de 0.5 mg/kg, a una velocidad de fusión máxima de 5 mg/min, y suspéndalo cuando cese la crisis; la dosis puede repetirse, si es necesario, después de un intervalo de 10 min (debe tenerse en cuenta que el DZP tarda aproximadamente 10 s en alcanzar una concentración eficaz en el cerebro, incluso con administración i.v.). Otras benzodiazepinas, como el LZP, son igualmente eficaces
7	Monitoreo del exceso de bases y la glucosa en sangre
8	Si la convulsión no se detiene, solicite el asesoramiento de un especialista para recibir tratamiento
9	El estado epiléptico febril debe tratarse con las mismas consideraciones de tratamiento que el estado epiléptico pediátrico afebril
10	Las medidas de disminución de la fiebre deben iniciarse después de la administración de benzodiazepinas, siempre que no interfieran con la atención habitual

DZP: diazepam; i.v.: intravenosa; LZP: lorazepam.

Se puede considerar el uso de medicamentos antiepilépticos de manera regular en pacientes con CFe prolongadas o repetidas a pesar del uso profiláctico de DZP³³. La carbamazepina (CBZ) y la PHT no son efectivas en la prevención de recurrencia de CFe y por lo tanto se deben evitar²⁴.

En un estudio prospectivo realizado en 2014 se comparó la efectividad del uso intermitente de CLB frente a DZP en prevenir la recurrencia de CFe (tanto simples como complejas), así como los efectos adversos. Se encontró que el CLB es seguro, eficaz, requiere menos dosis y tiene menos efectos adversos que el DZP,

sugiriéndolo como alternativa para la prevención de recurrencia de CFe³⁴. Asimismo, en 2017 otros autores demostraron una diferencia significativa en la prevención de recurrencia con tratamiento con levetiracetam (LEV) frente a no tratamiento después de 50 semanas¹⁴ (Tabla 5).

¿Qué paraclínicos son necesarios en la primera crisis febril?

Las pruebas diagnósticas (analíticas, electroencefalograma [EEG] y de imagen cerebral) suelen ser

Tabla 5. Tratamiento a largo plazo en crisis febriles simples y complejas

Datos	Nivel de evidencia	Recomendación
Los antihipertermicos, el zinc, la piridoxina o los antiepilépticos intermitentes no tienen utilidad en la prevención de recurrencias de CFe	I	A
No hay utilidad en el uso continuo o intermitente de antiepilépticos como DZP, PHT, PB o VPA	I	A
El uso continuo o intermitente de antiepilépticos en CFe no previene el desarrollo de epilepsia posterior	I	A
Se puede considerar el uso de FAE de manera regular en pacientes con CFe prolongadas o repetidas a pesar del uso profiláctico de DZP	I, II	B
El LEV podría funcionar como un medicamento antiepiléptico para la prevención de recurrencia de CFe	III	C
El CLB es seguro, eficaz y requiere menos dosis que el DZP	II-III	C
La CBZ y la PHT no son efectivas en la prevención de recurrencia de CFe, por lo que deben evitarse	II	B
Los niños con CFe deben recibir el esquema de vacunación completo recomendado para la edad	I	A

CFe: crisis febril; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; DZP: diazepam; FAE: fármacos antiepilépticos; LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; VPA: valproato.

Tabla 6. Indicaciones de realizar paraclínicos en crisis febriles

Datos	Nivel de evidencia	Recomendación
La realización sistemática de analíticas (hemograma, glucemia, electrolitos, calcio, magnesio) no es útil para el manejo de los niños con CFeS	III	C
La realización sistemática de pruebas de imagen cerebral en los niños con CFeS o CFeC no se recomienda. La indicación de la neuroimagen es en pacientes que no recuperan la conciencia por completo en horas, con parálisis de Todd (poscrítica) prolongada o con otras alteraciones focales en la exploración neurológica	II-III	C
No se recomienda la realización sistemática de un EEG en niños con CFeS	II	B
EEG en caso de CFe focales para descartar crisis desencadenadas por fiebre	III	R-PPE

CFe: crisis febril; CFeC: crisis febril compleja; CFeS: crisis febril simple.

innecesarias y actualmente no se recomiendan de manera sistemática en pacientes con CFeS^{15,17}.

– Electroencefalograma. No está indicado en la evaluación de un niño neurológicamente sano con una CFeS⁶. En una convulsión focal y/o prolongada se recomienda realizar un EEG y seguimiento neurológico, debido al riesgo más elevado de desarrollar epilepsia. Una convulsión corta y generalizada que se repite dos veces en 24 h es, por definición, una convulsión compleja, pero tampoco sería necesario realizar un EEG, salvo que el examen neurológico estuviese alterado.

El EEG no permite predecir qué niños tienen más riesgo de sufrir nuevas crisis. Las alteraciones epileptiformes en el EEG son relativamente frecuentes en los niños con convulsiones febriles. Pocos estudios de casos y controles, de cohorte y retrospectivos

muestran una posible asociación de descargas epileptiformes en el EEG y un alto riesgo de crisis afebriles/epilepsia³⁵. El EEG tiene una baja sensibilidad en niños por debajo de los 3 años de edad tras una convulsión no provocada³⁵⁻³⁷.

– Exámenes de laboratorio. Se considera su posible realización bajo ciertas condiciones clínicas, pero no de manera sistemática en un niño con su primera CFeC con foco infeccioso evidente. Solamente identificarán la fuente de la fiebre de su niño, no son necesarios como parte de la evaluación de la crisis por sí misma^{6,17}.

– Neuroimagen. Altamente recomendada en pacientes con CFeC que no recuperan la conciencia por completo en horas, con parálisis de Todd (poscrítica) prolongada o con otras alteraciones focales en la exploración neurológica^{15,16} (Tabla 6).

Tabla 7. Factores de riesgo de crisis febril^{15,35,41}

Recurrencia después de una CFe inicial	Factores de desarrollo de epilepsia
Inicio temprano (< 12 meses)	Edad de primera CFe: menor de 12 meses o mayor 37 meses
Epilepsia en familiares de primer grado	
CFe en familiares de primer grado	Historia familiar de epilepsia
Enfermedades febriles frecuentes	Duración de la fiebre < 1 h antes de la crisis
Temperatura en los rangos bajos de fiebre en el momento de la CFe	
Duración de la fiebre < 1 h antes de la crisis	Apgar bajo a los 5 min
	Historia de al menos 1 CFeC
	Estado epiléptico febril
	Múltiples crisis en 24 h
	Crisis focales
	Anormalidad neurológica (retraso de desarrollo o PCI)
	Descargas focales epileptogénicas

CFe: crisis febril.

¿Cuáles son los factores de riesgo y recurrencia de las crisis febriles simples y complejas?

El riesgo de la población de tener una CFe es del 2.7-3.1%³⁶. El riesgo de recurrencia reportado después de una primera CFe es del 27-32%, de las cuales un 75% ocurren en el primer año posterior a la primera crisis¹⁸. El riesgo de recurrencia es similar entre CFe simples y complejas³⁸. Los factores de riesgo para las CFe se enumeran en la [tabla 7](#). La frecuencia de la recurrencia es del 10% en pacientes sin factores de riesgo; del 25-50% en presencia de 1-2 factores de riesgo y del 50-100% en presencia de 3 o más factores de riesgo¹⁵. El riesgo de desarrollar epilepsia posterior a CFeS es del 1.5-2.4%, mientras que en las CFeC se estima entre el 4 y el 15%³⁹; en el caso de CFe focales hasta de un 29%⁴⁰.

¿Cuándo referir al paciente al neuropediatra en casos de crisis febriles simples y complejas?

Son una condición benigna, no se asocian a daños en el neurodesarrollo ni provocan secuelas neurológicas⁶. Solo se encontró una asociación entre las CFe repetidas y un retraso en el desarrollo del lenguaje, que precisa de nuevos estudios y seguimientos a más largo plazo⁴². Las malformaciones del hipocampo no parecen ser una consecuencia de las CFe, más bien un factor predisponente asociado al desarrollo de epilepsia⁷. Es

conveniente proporcionar a la familia información sobre la enfermedad y el riesgo de recurrencia durante la misma enfermedad o en el futuro; esto puede realizarlo el pediatra. Sin embargo, si se encuentran en la historia clínica más de dos factores de riesgo de recurrencia de crisis o cumple criterios para CFeC, recomendamos derivar al neuropediatra.

Conclusión

Las CFe son un fenómeno dependiente de la edad, relacionado con una predisposición genética individual y con una vulnerabilidad especial del sistema nervioso en desarrollo a los efectos de la fiebre. El tratamiento profiláctico continuado o intermitente con antiepilépticos no disminuye el riesgo de epilepsia posterior y, aunque es eficaz para reducir las recurrencias, su toxicidad supera los pocos riesgos de las CFe.

Un asesoramiento parental informado y responsable es la mayor contribución que puede hacer el médico al cuidado de los niños con CFe.

Bibliografía

1. Pavone P, Corsello G, Ruggieri M, Marino S, Marino S, Falsaperla R. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2018;44:54.
2. Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Watanabe K, et al. The semiology of febrile seizures: focal features are frequent. *Epilepsy Behav.* 2017;73:59-63.
3. Martínez-Cayuelas E, Herráiz-Martínez M, Villaceros-Hernández L, Ceán-Cabrera L, Martínez-Salcedo E, Alarcón-Martínez H, et al. Crisis febriles complejas: debemos cambiar nuestro modo de actuación? *Rev Neurol.* 2014;59:449-58.

4. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr.* 2014;57:384-95.
5. Auvin S, Antonios M, Benoist G, Dommergues MA, Corrad F, Gajdos V, et al. Evaluating a child after a febrile seizure: insights on three important issues. *Arch Pediatr.* 2017;24:1137-46.
6. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics.* 2011;127:389-94.
7. Frascari F, Dreyfus I, Chaix Y, Tison-Chambellan C. Efficacy of an interventional educational programme in mitigating posttraumatic stress in parents who have witnessed a febrile seizure: a pilot before-and-after study. *BMJ Paediatr Open.* 2017;12:1-6.
8. Assogba K, Balaka B, Touglo FA, Apetsè KM, Kombaté D. Febrile seizures in one-five aged infants in tropical practice: frequency, etiology and outcome of hospitalization. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10:9-12.
9. Guía de practica clínica: diagnóstico y tratamiento de la fiebre en niños de 3 meses a 5 años. México: CENETEC; 2013.
10. Moreno N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y nuevos síndromes. *Medicina.* 2013;73:63-70.
11. Zeballos J, Cerisola A, Pérez W. Primera convulsión febril en niños asistidos en un servicio de emergencia pediátrica. *Arch Pediatr Urog.* 2013;84:18-25.
12. Gupta A. Febrile seizures. *Continuum (Minneapolis).* 2016;22:51-9.
13. Byeon JH, Kim GH, Eun BL. Prevalence, incidence, and recurrence of febrile seizures in Korean children based on national registry data. *J Clin Neurol.* 2018;14:43-7.
14. Li XC, Lu LL, Wang JZ, et al. Clinical characteristics and electroencephalogram analysis of levetiracetam in the treatment of children with febrile seizure recurrence. *Exp Ther Med.* 2017;14:2015-20.
15. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of "febrile seizures": ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 1:2-6.
16. Blanco M, Gascón J. Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles. En: *Guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia*; 2015. pp. 161-70.
17. López RB, Fernández JM, Antón JM, Fernández MG, Cardona AU. Complex febrile seizures: study of the associated pathology and practical use of complementary tests. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:365-9.
18. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000;41:2-9.
19. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev.* 2010;32:64-70.
20. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:316-21.
21. Shaked O, Peña BM, Linares MY, Baker RL. Simple febrile seizures: are the AAP guidelines regarding lumbar puncture being followed? *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:8-11.
22. Silverman EC, Sporer KA, Lemieux JM, et al. Prehospital care for the adult and pediatric seizure patient: current evidence-based recommendations. *West J Emerg Med.* 2017;18:419-36.
23. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Evid Based Child Health.* 2013;8:1376-485.
24. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol.* 2013;28:762-7.
25. Zhao ZY, Wang HY, Wen B, et al. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol.* 2016;31:1093-107.
26. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD001905.
27. Mewasingh LD. Febrile seizures. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:324.
28. Sirsi D. Is intranasal midazolam better than rectal diazepam for home management of acute seizures? *Arch Neurol.* 2011;68:120-1.
29. American Academy of Pediatrics. Provisional committee on quality improvement, subcommittee on febrile seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics.* 1996;97:769-75.
30. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:585-8.
31. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol.* 2000;23:11-7.
32. Salehiomran M, Hoseini SM, Juibary AG. Intermittent diazepam versus continuous phenobarbital to prevent recurrence of febrile seizures: a randomized controlled trial. *Iran J Child Neurol.* 2016;10:21-4.
33. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 2017;39:2-9.
34. Sattar S, Saha SK, Parveen F, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Med J.* 2014;23:676-85.
35. Cappellari AM, Brizio C, Mazzoni MB, et al. Predictive value of EEG for febrile seizure recurrence. *Brain Dev.* 2018;40:311-5.
36. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J.* 2003;20:13-20.
37. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy Behav.* 2015;52:200-4.
38. Graves R, Oehler K. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Phys.* 2012;85:149-53.
39. Gencpinar P, Yavuz H, Bozkurt Ö, Haspolat , Duman Ö. The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. *Seizure.* 2017;53:62-5.
40. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 2013;54:2101-7.
41. Olson H, Rudloe T, Loddenkemper T, Harper MB, Kimia AA. Should patients with complex febrile seizure be admitted for further management? *Am J Emerg Med.* 2018;36:1386-90.
42. Visser AM, Jaddoe VW, Ghassabian A, et al. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the generation R study. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:1006-11.

Guía clínica. Epilepsia en la mujer embarazada y en edad fértil

Perfecto O. González-Vargas^{1*}, Yamil Matuk-Pérez^{2*}, José L. Sosa-Hernández³, Gerardo Quiñones-Canales⁴, Sandra E. Silva-Sánchez⁵, Gerónimo Aguayo-Leyte⁶, Sergio Medina-Benitez⁷, Jorge M. Ibarra-Puig⁸, María del C. Loy-Gerala⁹ y Elvira Castro-Martínez¹⁰

¹Hospital Perinatal Mónica Pretelini, Toluca, Edo. de México; ²Hospital General de Querétaro, Querétaro; ³Hospital General de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casanus, Villahermosa, Tabasco; ⁴Hospital Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE, Durango; ⁵Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua; ⁶Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes; ⁷Hospital General ISSSTE Zacatecas, Zacatecas; ⁸Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México; ⁹Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Puebla; ¹⁰Hospital General Dr. Manuel Gea González e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco, Ciudad de México. México

Resumen

Las mujeres en edad fértil y las mujeres embarazadas tienen modificaciones fisiológicas que hacen pensar en forma particular sobre la epilepsia y el manejo de los fármacos antiepilépticos en ellas. En estas guías se abordan los efectos de la epilepsia en los aspectos ginecológicos y obstétricos de la mujer, con una serie de recomendaciones con sustento en la medicina basada en la evidencia.

Palabras clave: Epilepsia. Mujer. Edad fértil. Embarazo.

Clinical guide. Epilepsy in pregnancy and women in childbearing age

Abstract

Women of childbearing age and pregnant women have physiological modifications that make think in a particular way about epilepsy and the management of antiepileptic drugs in them. These guidelines address both the effects of epilepsy in the gynecological and the obstetric aspects of the woman, with a series of recommendations based on evidence-based medicine.

Key words: Epilepsy. Woman. Childbearing age. Pregnancy.

Correspondencia:

Perfecto Oscar González-Vargas

E-mail: ogv1804@yahoo.com

Yamil Matuk Pérez

E-mail: dryamilmatuk@hotmail.com

Fecha de recepción: 31-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000048

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):48-54

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La epilepsia en la mujer en edad fértil y en la mujer con epilepsia (MCE) conlleva una serie de cambios fisiológicos como son la interacción de los fármacos antiepilépticos (FAE) con los anticonceptivos, cambios en la fertilidad, cambios inherentes al embarazo mismo, a la modificación hormonal, una serie de riesgos de malformaciones congénitas (MC) por los FAE, y modificaciones obstétricas (incluida la lactancia) que necesitan los conocimientos y recomendaciones necesarias para un control adecuado de las crisis epilépticas (CE) en la MCE. Esta es la razón principal para redactar las presentes guías por parte del PPE.

¿Cuáles son las recomendaciones de la mujer con epilepsia en edad fértil?

Según las estadísticas del INEGI, en México hay 61.4 millones de mujeres, que representan más de la mitad de la población nacional (51.4%)¹; muchas de ellas se encuentran en edad fértil y tienen altas probabilidades de tener un embarazo.

Los FAE que son inductores enzimáticos (FAE-IE) (PTH, topiramato [TPM], fenobarbital [PB], oxcarbamazepina [OXC], carbamazepina [CBZ]) modifican en forma directa la concentración de hormonas; el valproato (VPA) se asocia con un incremento de testosterona sérica y los riesgos de hirsutismo, amenorrea de origen central, hiperandrogenemia e infertilidad. Los riesgos de infertilidad pueden ser de hasta un 10% mayores a los de la población general y es mayor con la politerapia, con la epilepsia del lóbulo temporal y el uso de PB². Los FAE tienen una relación bidireccional con los anticonceptivos hormonales³; existen variaciones en la concentración sérica de los FAE, que depende del mecanismo de acción de estos y el tipo de anticoncepción elegida⁴. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los CDC, los anticonceptivos orales de progesterona y combinados, así como los parches anticonceptivos y los anillos vaginales, no se recomiendan como de primera línea para la anticoncepción en mujeres que toman FAE-IE; puede utilizarse la medroxiprogesterona y los implantes de levonorgestrel en mujeres que toman FAE-IE. Se recomienda no combinar LMT y métodos anticonceptivos que contienen estrógenos debido al riesgo de descontrol de las CE. Y se recomienda el uso de DIU como anticonceptivo de elección para la MCE⁵.

¿Debe suspenderse el tratamiento con fármacos antiepilépticos en la mujer con epilepsia embarazada?

En una revisión de la Academia Americana de Neurología (AAN) en el año 2009 no se encontraron estudios con niveles de evidencia altos que indicaran una modificación en la frecuencia de las CE en el embarazo, por lo que la información es limitada. Existe de un 84 a un 92% de probabilidad de continuar el embarazo con adecuado control si la MCE se encontraba libre de crisis en los 9 a 12 meses previos al embarazo⁶.

En la mujer embarazada con epilepsia (MEE) se sugiere que el uso de FAE sea con monoterapia y con dosis bajas de FAE. Preferentemente deben evitarse los FAE con mayor riesgo de teratogenicidad, como el VPA, que ha demostrado aumentar este riesgo hasta en un 13.8%⁷. Se considera que el mayor riesgo de MC es en el primer trimestre del embarazo, así que una vez concluida la formación del tubo neural (segundo y tercer trimestre del embarazo), la contraindicación para suspender VPA es relativa, y, en forma general, el cambio de cualquier FAE durante el embarazo no es recomendable por el riesgo de descontrol de CE⁸. La PTH, el PB y el TPM han demostrado un riesgo intermedio de MC, y en cambio, con lamotrigina, CBZ y levetiracetam (LEV) se han demostrado bajas tasas de dichas malformaciones⁷.

La frecuencia de CE se incrementa cuando las pacientes dejan de tomar su FAE, por lo que las pacientes deben tener control de las CE y buena disciplina en la ingesta de su FAE. Es frecuente que las MEE suspendan el FAE por el temor sobre los riesgos de MC del feto, por las náuseas y vómitos asociado al embarazo, los cambios farmacocinéticos de los FAE y por el insomnio; incluso es frecuente que los médicos tratantes suspendan los FAE, a pesar de ser contraproducente, ya que se ha demostrado que, durante una CE, el producto sufre anoxia, taquicardia fetal, contracciones uterinas, aumento de riesgo para parto pretérmino y bajo peso al nacer. Un estudio en Canadá demostró que hasta un 30% de los neurólogos desconocen las complicaciones obstétricas de la MEE. Y como es de inferir, el ginecoobstetra tiene también gran desconocimiento de la MEE⁹⁻¹¹.

La planeación del embarazo demuestra que hay un mejor control de las CE y una aparente mejora en las complicaciones obstétricas del parto.

¿Cuál es el fármaco antiepiléptico que debe utilizarse en la mujer embarazada con epilepsia?

No existe un FAE de primera elección en la MEE, y el FAE debe ser el adecuado para el tipo de epilepsia que padece la paciente. Se han descrito MC mayores en productos de aquellas MEE que tomaron FAE durante su embarazo. En estos casos se han reportado MC estructurales, entre ellas hipospadias, defectos del cierre del tubo neural, cardiopatía congénita y labio y paladar hendido; también se han descrito efectos teratogénicos cognitivos a largo plazo (niños en edad escolar), sobre todo con ingesta de VPA durante el embarazo, aunque los estudios no son concluyentes⁷. El riesgo de MC con los FAE varía según el tipo de FAE utilizado, la dosis y si se utiliza en mono o politerapia; en general, el promedio de riesgo de MC con FAE varía entre un 4 y un 14%, mientras que en la población abierta el riesgo de MC es de un 3%. El riesgo de MC con CBZ es de un 2.2%, con LMT es de un 3.2%, con PTH es de un 3.7% y arriba del 13% para el VPA; es de señalar que la CBZ y la LMT tienen un 3% de riesgo de MC. Cuando se usa en politerapia, los riesgos de MC con VPA pueden incrementarse hasta un 13.8%, sobre todo defectos del tubo neural (DTN). En las MCE que han tenido un producto con MC, en embarazos subsecuentes el riesgo de MC con el uso de FAE se incrementa hasta un 16.8%. Existe una disminución en los niveles séricos de CBZ, LMT, PTH y LEV con el embarazo, por lo que debe realizarse una determinación sérica de los FAE señalados en forma preconcepcional y en el primer trimestre del embarazo. En países desarrollados, los FAE más utilizados son la LMT y el LEV, y en nuestro país se considera de mayor uso la CBZ y, paradójicamente, el VPA¹¹⁻¹³.

¿Cuál es el abordaje y tratamiento de las crisis epilépticas descontroladas en la mujer embarazada con epilepsia?

La presencia de CE en el embarazo puede ser debida a tres circunstancias: por descontrol de CE en la MEE, como inicio de las CE y por problemas obstétricos. La primera de estas circunstancias es la más común y el motivo principal es la falta de apego al tratamiento antiepiléptico; esto también sucede con la MEE, por lo que se debe investigar y persuadir a la adherencia terapéutica. Deben considerarse otros factores, como los genéticos, los cambios séricos del FAE, la supresión de sueño, el estrés y la hiperemesis

gravídica propia del embarazo. El manejo del descontrol de las CE en la MEE debe seguir el mismo protocolo que en cualquier otro paciente con epilepsia. A pesar de lo grave que resulta una CE, este no aumenta su frecuencia en las MEE.

Una vez controladas las CE, se debe reiniciar con el FAE que tomaba la paciente si es que el motivo fue la indisciplina; en su caso, ajustar el tratamiento con el FAE de acuerdo con el tipo de epilepsia y con la dosis adecuada^{14,15}.

¿Cuáles son las complicaciones obstétricas en la mujer embarazada con epilepsia?

Hay disyuntiva en cuanto al aumento de los riesgos obstétricos en las MEE; anteriormente no existía evidencia que así lo confirmara, pero en estudios recientes se han demostrado riesgos de presentar preeclampsia, infección materna, desprendimiento de placenta, cesáreas de emergencia, riesgo de muerte fetal, abortos, infecciones neonatales, riesgo de asfixia neonatal con Apgar menor de 5 puntos en el primer minuto, hipoglucemia neonatal e hipoxia neonatal^{16,17}.

¿Cuál es la utilidad del ácido fólico y la vitamina K en la mujer embarazada con epilepsia?

Una de las MC del sistema nervioso central más frecuentes son los DTN. Los receptores de folato son críticos para la formación del tubo neural y las crestas neurales fetales. La deficiencia de folato origina una reducción en la capacidad mitótica de las células de las crestas neurales o del tubo neural; el ácido fólico es la forma sintética del folato (vitamina B9). México es uno de los países con mayor frecuencia de DTN. La recomendación mundial (OMS) es que las mujeres en edad fértil tengan en forma suplementaria 0.4 a 0.8 mg de ácido fólico diario, pues se calcula que hasta un 75% de ellas no consume la dosis óptima de ácido fólico; sin embargo, para la prevención de DTN, la dosis es mayor. No hay un consenso sobre la dosis mayor, y lo que se busca es que se logren niveles tisulares elevados de este en las primeras semanas del embarazo, tiempo en el que se forma el tubo neural.

Como un gran porcentaje de MCE tienen embarazos no planeados, se recomienda utilizar en forma diaria el ácido fólico; debe ser por al menos un mes previo al embarazo si es que se planea este y se debe continuar durante al menos el primer trimestre. Se considera que

además de la reducción de los DTN, se pueden reducir malformaciones como es el paladar hendido.

Si existe historial de un producto con DTN, la recomendación diaria es de 4 o bien 5 mg de ácido fólico, dado la falta de efectos adversos de esta vitamina. Se calcula una reducción de hasta un 85% del riesgo de presentar un DTN. Esta recomendación es sobre todo con las MCE que tienen politerapia o bien uso de VPA¹⁸⁻²⁰.

En cuanto a la vitamina K, anteriormente se propuso que si se brindaban dosis de dicha vitamina en el tercer trimestre a las MEE, se podrían prevenir hemorragias intracraneales en los neonatos. Se pensó que en las MEE que tomaban FAE-IE (CBZ, PG, PHT), se incrementaba el riesgo de dicha complicación hemorrágica en sus productos. En un estudio de más de 600 pacientes se demostró que no aumentaron los riesgos de hemorragias en los productos de las MEE que tomaban los FAE citados comparados con controles; por lo tanto, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de vitamina K en MEE^{7,21}.

¿Es segura la lactancia en la mujer embarazada con epilepsia?

Los beneficios de la lactancia materna están bien demostrados, incluso es beneficiosa para la madre, pues en ella disminuye el riesgo de depresión posparto además de generar un vínculo psicobiológico con el producto; por otro lado, la BHE en los neonatos no se encuentra formada completamente, por lo que son susceptibles al daño por fármacos. Por ello debe hacerse un adecuado análisis de riesgo-beneficio.

Las pacientes se confunden pues reciben diferente información del obstetra, el neonatólogo y del neurólogo, esto, sumado al concepto social de que la MCE no puede lactar. Se ha estudiado que la lactancia tiene variaciones

geográficas, de nivel educacional, y es menor entre las MCE que toman LMT o están en politerapia.

La concentración de un FAE en la leche materna es dependiente del nivel sérico del mismo y del metabolismo en el producto. Aunque hay fórmulas matemáticas para calcular la concentración de FAE en la leche materna, es poco práctico realizarlo en la clínica diaria. Además, las concentraciones de FAE son diferentes e individuales para cada FAE.

Existen estudios que buscan investigar los efectos cognitivos en los niños expuestos a FAE en la lactancia, pero los resultados son contradictorios.

Las recomendaciones de la AAN del 2009 sobre la lactancia no fueron concluyentes, y estudios ulteriores tampoco han demostrado que exista una contraindicación para que las MCE puedan lactar. Lo que sí ha quedado claro es: que se deben determinar los niveles séricos del o de los FAE que toma la MCE, que puede haber la opción de alimentación suplementaria si es que se sospechan efectos secundarios en el producto, preferir la lactancia cuando el recién nacido tenga una siesta prolongada, vigilar al producto sobre la presencia de somnolencia excesiva y evaluar tanto el beneficio sobre la madre en evitar una depresión posparto y lo nocivo que pueda ser la supresión de sueño en la MCE²²⁻²⁴.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tablas de evidencias y recomendaciones

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
Existe mayor cantidad de infertilidad y de disfunción sexual en la MCE.	III
La frecuencia de trastornos ginecológicos es mayor en la MCE.	III
Debe tenerse bajo vigilancia a las MCE que tomen anticonceptivos hormonales.	III
Los profesionales de la salud deben saber que las MCE tienen disminución en la fertilidad y la libido.	R-PPE
La presencia de ovarios poliquísticos, hirsutismo, galactorrea y amenorrea de origen central es más frecuente en la MCE.	R-PPE
Se recomiendan en la MCE utilizar como método anticonceptivo el DIU.	R-PPE

MCE: mujer con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
No existe una modificación en las CE en la MCE durante el embarazo si la paciente no suspende su tratamiento.	III
La planeación de embarazo en la MCE disminuye el riesgo de CE durante el embarazo.	III
La mayoría de los embarazos en la MCE no son planeados, por lo que se recomienda proporcionar información preconcepcional sobre efectos de los FAE en el producto en toda MCE en edad fértil.	II
El descontrol de las CE sucede por la suspensión del FAE, básicamente por el desconocimiento de los riesgos de teratogenicidad de estos.	I
Las MCE pueden tener un embarazo normal, sobre todo si previo al embarazo (al menos 9 meses) tiene buen control de sus CE.	R-PPE
La MCE no debe suspender su tratamiento antiepiléptico durante el embarazo.	R-PPE
No es recomendable cambiar el esquema de tratamiento antiepiléptico durante el embarazo por riesgo de descontrol de crisis.	R-PPE
El manejo de la MCE debe ser multidisciplinario y todos los médicos	R-PPE
deben conocer los riesgos de teratogenicidad de los FAE.	
Es recomendable determinar la concentración sérica de los FAE en el primer trimestre del embarazo. En siguientes trimestres no existe un consenso.	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; MCE: mujer con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
No existe un FAE de elección para la MEE y debe utilizarse el FAE adecuado al subtipo de epilepsia que padece la paciente.	I
Son preferibles la monoterapia y las dosis terapéuticas más bajas y efectivas.	II
Después del primer trimestre del embarazo, no hay evidencia de que los FAE tengan mayores riesgos de MC.	II
Los riesgos de MC con los FAE varía entre un 2 y un 13.8%, y suceden sobre todo con el uso de VPA.	II
No existen datos suficientes sobre la seguridad de los nuevos FAE y el riesgo de MC.	II
La disminución de dosis de FAE en la MEE debe ser después de estar libre de crisis como un mínimo de 3 años.	II
En la MEE debe utilizarse el FAE ideal para el tipo de epilepsia.	R-PPE
Todos los FAE conllevan a un riesgo de MC.	R-PPE
El conocimiento de los riesgos de MC es mayor entre los FAE clásicos que con los nuevos FAE.	R-PPE
El riesgo principal de MC con los FAE sucede en el primer trimestre del embarazo; en el resto del embarazo los riesgos son bajos.	R-PPE
Se recomiendan evitar el uso de VPA en la MEE, y en caso de utilizarse, deben ser las dosis terapéuticas más bajas.	R-PPE
En la MCE que planea embarazarse, se recomienda utilizar CBZ, OXC, LEV o LMT.	R-PPE

CBZ: carbamazepina; FAE: fármaco antiepiléptico; LEV: levetiracetam; MC: malformaciones congénitas; MCE: mujer con epilepsia; MEE: mujer embarazada con epilepsia; OXC: oxcarbamazepina; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia; VPA: valproato.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
La principal causa de CE en el embarazo se debe a pobre adherencia farmacológica.	II
Si existen datos neurológicos focales, debe realizarse una investigación profunda (RM, EEG, NS) de la MEE.	I
El control de las CE en el embarazo debe apegarse a las mismas recomendaciones convencionales de CE.	III
La frecuencia de SE no aumenta en la MEE.	III
Se recomienda insistir en la disciplina en la ingesta del tratamiento antiepiléptico en la MEE.	R-PPE
El manejo de la CE en la MEE debe apegarse a las guías respectivas en pacientes no embarazadas.	R-PPE
Debe ponerse atención en la integridad neurológica de la MEE que tiene CE.	R-PPE
La frecuencia de SE en la MEE es el mismo que en el paciente epiléptico, pero debe saberse diagnosticar, dada la gravedad de este.	R-PPE

EEG: electroencefalograma; MEE: mujer embarazada con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia; RM: resonancia magnética.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
Los riesgos de presentar complicaciones obstétricas (placenta previa, parto pretérmino, parto por cesárea, preeclampsia) en el embarazo en la MEE no parecen diferir a los del resto de pacientes obstétricas.	III
Los riesgos de presentar complicaciones en el producto (hipoxia e hipoglucemia neonatal, riesgo de infección) de la MEE no parece diferir a los del resto de pacientes obstétricas.	III
No existe certeza sobre el riesgo incrementado de complicaciones obstétricas en la MEE.	R-PPE
No existe certeza sobre los aumentos de riesgo en los neonatos hijos de una MCE en relación a neonatos nacidos de una madre no epiléptica.	R-PPE
Se recomienda tener vigilancia estrecha en la MEE durante la gestación, parto y puerperio ante la posibilidad de riesgo de complicaciones. Lo mismo debe aplicarse para los hijos de la MEE.	R-PPE

MEE: mujer embarazada con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
El ácido fólico es necesario para la formación del tubo neural.	I
La ingesta diaria de ácido fólico en las mujeres en edad fértil es mucho menor a las recomendaciones nutricionales diarias.	I
Una dosis diaria de 0.4 a 0.8 mg de ácido fólico reduce el riesgo de DTN. En MCE con historial de DTN, politerapia o uso de VPA, se requiere mayor dosis.	I
No existe evidencia de que las dosis profilácticas de vitamina K en las MEE protejan a sus productos de hemorragias intracraneales.	III
Toda MCE debe consumir de 0.4 a 0.8 mg diarios de ácido fólico.	R-PPE
Las MCE con historial de DTN, politerapia y uso de VPA deben consumir diariamente de 4 a 5 mg de ácido fólico para reducir el riesgo de DTN.	R-PPE
No se recomiendan dosis profilácticas de vitamina K en MEE.	R-PPE

DTN: defectos del tubo neural; MCE: mujer con epilepsia; MEE: mujer embarazada con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia; VPA: valproato.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
Evidencias	Nivel
Los beneficios que tiene la leche materna están mundialmente aceptados.	I
La concentración de FAE en la leche materna de una MCE depende esencialmente del nivel sérico de este.	II
A menos que exista evidencia clínica de efectos secundarios neonatales (somnolencia y otros), no debe suspenderse la lactancia en la MCE.	III
La MCE debe lactar sin contraindicación clínica, a excepción de que aparezcan efectos secundarios en el producto.	R-PPE
Se debe tener precaución de la lactancia en MCE que tomen PB, BZD o que tengan politerapia.	R-PPE
A menos que exista evidencia clínica de efectos secundarios neonatales (somnolencia y otros), no debe suspenderse la lactancia en la MCE.	R-PPE

BZD: benzodiacepinas; FAE: fármaco antiepiléptico; MCE: mujer con epilepsia; PB: fenobarbital; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Bibliografía

- Población. 2015 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía [fecha de consulta: mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura>
- Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:31-42.
- Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol.* 2013;12:72-83.
- Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR, Herzog AG. Reasons for discontinuation of reversible contraceptive methods by women with epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58:907-14.
- Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, Kennedy J, Macken MP, Narechania A, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;65:1-6.
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and American epilepsy society. *Neurology.* 2009;73:126-32.
- Gerard EE, Meador KJ. Managing epilepsy in women. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:204-26.
- Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure.* 2017; 44:225-31.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al.; EURAP Study Group. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia.* 2016;57:e173-7.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology.* 2017;88:728-33.
- Roberts JI, Metcalfe A, Abdulla F, Wiebe S, Hanson A, Federico P, et al. Neurologists' and neurology residents' knowledge of issues related to pregnancy for women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22:358-63.
- Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure.* 2015;28:46-50.
- Bollig KJ, Jackson DL. Seizures in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45:349-67.
- Aya AG, Ondze B, Ripart J, Cuvillon P. Seizures in the peripartum period: epidemiology, diagnosis and management. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35 Suppl 1:S13-S21.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia.* 2008;49:172-6.
- Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2017;74:983-91.
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;72:981-8.
- González-Vargas PO, Savery D, Gerrelli D. Defectos del tubo neural. Experiencia en un hospital de Toluca, México. *Arch Neurocienc (Mex).* 2007;12:171-5.
- Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e131130.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2017;317:183-9.
- Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hillesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology.* 2002;58:549-53.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology.* 2009;73:133-41.
- Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure.* 2015;28:57-65.
- Lavi-Blau T, Ekstein D, Neufeld MY, Eyal S. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation: type of information provided by searching google. *Epilepsy Behav.* 2016;55:113-9.

Guía clínica. Estado epiléptico en niños y adultos

Alejandro Olmos-López¹, Jorge Ibarra-Aguilar², José O. Cornelio-Nieto³, Luis A. Ocaña-Hernández⁴, Mario A. Márquez-Amaya⁵, Norberto Luna-López⁶, Juan C. Reséndiz-Aparicio⁷ e Ildefonso Rodríguez-Leyva⁸

¹Hospital General de Cuernavaca Dr. José G. Parres, Morelos; ²Hospital del Niño del DIF, Pachuca, Hidalgo; ³Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco; ⁴Unidad Médica de Alta Especialidad H.E. N.º 71, IMSS, Torreón, Coahuila; ⁵Hospital Regional, Delicias, Chihuahua; ⁶Facultad de Medicina de Minatitlán, Veracruz; ⁷PPE, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez y Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Ciudad de México, Edo. de México; ⁸Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, Edo. de México. México

Resumen

Una crisis epiléptica generalizada que dura cinco o más minutos, o la presencia de dos o más crisis sin recuperación de la consciencia en un periodo de 30 minutos, o una crisis focal que persiste durante más de 10 minutos o con alteración de la consciencia durante 60 minutos o más de duración, se denomina estado epiléptico. Puede dividirse en generalizado y focal, en motor y no motor. Su etiología puede o no reconocerse. El patrón electroencefalográfico muestra actividad epiléptica persistente focal o generalizada. Es una situación grave, que requiere un manejo algorítmico desde que se detecta en Urgencias y, si lo requiere, en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). El manejo intrahospitalario incluye el ABCDE inicial, solución glucosada hipertónica y tiamina si se detectó hipoglucemia; lorazepam (midazolam o diazepam) para yugular las crisis, seguido de fenitoína, valproato o levetiracetam en impregnación y sostén. Si el estado epiléptico persiste durante más de una hora pasará a una UTI con intubación y administración continua de midazolam, propofol o tiopental con intubación y monitorización continua. Si no cede con dos fármacos se denomina estado epiléptico refractario y si continúa durante 24 horas o más se reconoce como superrefractario. Hasta un tercio de los pacientes muere.

Palabras clave: Estado epiléptico. Crisis epilépticas. Focal. Generalizado. Motor. Tratamiento agudo.

Clinical guide. Status epilepticus in children and adults

Abstract

A generalized epileptic seizure lasting five or more minutes, or the presence of two or more seizures without recovery of consciousness in thirty minutes, or a focal seizure that persists for more than 10 min or with altered consciousness for 60 min or more duration is called status epilepticus. It can be classified into generalized and focal, motor and non-motor. Its etiology may or may not be recognized. The electroencephalographic pattern shows focal or generalized persistent epileptic activity. It is a dangerous situation, which requires algorithmic management since it is detected, in the emergency Room and if required in the intensive therapy unit. In-hospital management would include the initial ABCDE, hypertonic glucose solution and thiamin if hypoglycemia is detected. Lorazepam (midazolam or diazepam) to juggle seizures, followed by phenytoin, valproate or levetiracetam in impregnation and sustain. If the status epilepticus persists for more than an hour, the patient will be referred to an ICU with intubation and continuous administration of midazolam, propofol or thiopental with intubation

Correspondencia:

Ildefonso Rodr.guez-Leyva
E-mail: ilrole@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 01-02-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000049

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):55-60

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and continuous monitoring. If it does not yield with two drugs, it is called refractory epileptic status, and if it continues for 24 h or more, it is recognized as super-refractory. A third of these patients die.

Key words: Status epilepticus. Seizures. Focal. Generalized. Motor. Acute treatment.

¿Cómo se define estado epiléptico?

La Liga Internacional contra la Epilepsia propone la definición operativa de estado epiléptico (SE) como una crisis epiléptica generalizada en niños y adultos aquella que presente una duración igual o mayor a cinco minutos, o dos o más crisis sin recuperación del estado de alerta en un periodo de 30 minutos (aquí se incluyen la mayoría de las crisis epilépticas generalizadas). Es una condición resultante de la falla en el inicio de los mecanismos inhibitorios responsables de la terminación de una crisis epiléptica y la persistencia de mecanismos que favorecen a la prolongación de una crisis.

El SE motor generalizado es aquel con cinco o más minutos de actividad motora generalizada o actividad crítica recurrente sin retornar a un estado basal. Representa del 45 al 75% de todos los SE.

Para el SE focal con alteración de la consciencia existe información científica insuficiente, sin embargo, se sugiere definir como una crisis epiléptica con duración de 10 minutos o bien dos o más crisis sin recuperación del estado de alerta en un periodo de 60 minutos. En el SE de ausencia no se cuenta con evidencia científica para definir los tiempos, se propone definirlo como una crisis epiléptica de ausencia con duración de 10 a 15 minutos o más.

¿Cómo se clasifica el estado epiléptico?

Se puede clasificar basado en cuatro ejes principales, los cuales no siempre se lograrán determinar: semiología, etiología, correlación electroencefalográfica y edad.

- Eje 1 (semiología). Se consideran dos criterios: la presencia o ausencia de síntomas y signos motores y el grado (cualitativo o cuantitativo) de alteración de la consciencia. (Tabla 1)
- Eje 2 (etiología). En ocasiones es difícil determinar la causa del SE, por lo que se sugieren dos grupos, causa conocida o desconocida (Tabla 2).
- Eje 3 (correlación electroencefalográfica). En la mayor parte de centros hospitalarios de primer o segundo nivel no siempre se cuenta con equipo de electroencefalografía (EEG); en caso de poder realizarlo, se sugiere que sea en forma inmediata y, basados en series descriptivas y consensos, podemos describir seis patrones eléctricos (Tabla 3).

- Eje 4 (edad). Eje importante, debido a que las manifestaciones clínicas del SE pueden variar (Tabla 4).

¿Cuáles son las medidas prehospitalarias en el manejo del SE?

Las medidas prehospitalarias las inicia la familia y generalmente los paramédicos, que ayudarán a mantener una vía aérea permeable, evitar traumas (colocando al paciente en un sitio en donde no se golpee) y colocar la cabeza del paciente de lado. Idealmente el paramédico o médico de primer contacto extrahospitalario debe tener la preparación para aplicar reanimación cardiopulmonar (RCP) en caso de que el paciente presente asistolia y/o apnea.

Se puede aplicar por el paramédico o el médico de primer contacto por vía intrarrectal diazepam o lorazepam a dosis estándar (Tabla 5); la vía nasal, intramuscular (i.m.) y desde luego la intravenosa (i.v.) también pueden considerarse.

Tan pronto se establezca la situación y de la forma más rápida posible debe enviarse al paciente a un hospital que idealmente tenga una buena estructura en Servicios de Urgencias y Terapia Intensiva.

Pasos:

1. Protección inmediata de la vía aérea, asegurar intercambio gaseoso y acomodar adecuadamente cabeza (evitar ronquido, obstrucción lingual); si es necesario y se cuenta, administrar oxígeno.
2. Tomar signos vitales.
3. Glucemia por Dextrostix® si es factible.
4. Administrar por vía rectal, nasal, i.m. o i.v. una benzodiacepina a dosis estándar (infantil o adulto).

¿Cuáles son las medidas iniciales en el manejo del SE?

0-5 minutos:

1. ABCDE.
2. Tiempo de duración.
3. Oxígeno.
4. Monitorización.
5. Determinación de glucemia (en adultos si la glucosa es menor de 60 mg, administrar tiamina y glucosa al 50%, 50 ml; en niños mayores de 2 años, 2 ml/kg de solución glucosada al 25%).

Tabla 1. Eje 1. Clasificación del estado epiléptico

A. Con síntomas motores
A.1 SE motor (SE tónico-clónico generalizado)
A.1 a. SE motor generalizado
A.1 b. De inicio focal secundariamente con propagación bilateral
A.1 c. De inicio desconocido focal o generalizado
A.2 SE mioclónico (predominio de crisis epilépticas mioclónicas)
A.2 a. Con estado de coma
A.2 b. Sin estado de coma
A.3 Focal motor
A.3 a. Crisis focales motoras de repetición (jacksonianas)
A.3 b. Epilepsia parcial continua
A.3 c. Estado versivo
A.3 d. Estado óculo-clónico
A.3 e. Parálisis ictal
A.4 SE tónico
A.5 SE hipericinético
B. Sin síntomas motores (SE no motor o no convulsivo, NCSE)
B.1 NCSE con coma (SE sutil)
B.2 NCSE sin coma
B.2 a. Generalizado
B.2 a.a. SE de ausencia típica
B.2 a.b. SE de ausencia atípica
B.2 a.c. SE de ausencia mioclónica
B.2 b. Focal
B.2 b.a. Sin alteración del estado de alerta (aura continua, con síntomas autonómicos, sensoriales, olfatorios, visuales, auditivos, psíquicos, emocionales)
B.2 b.b. Estado afásico
B.2 b.c. Con alteración del estado de alerta
B.2 c. Desconocido focal o generalizado
B.2 c.a. SE autonómico

SE: estado epiléptico

Tabla 2. Eje 2. Etiología del estado epiléptico (SE)

De causa conocida (sintomático)
1. Agudo
2. Remoto
3. Progresivo
4. SE en síndromes electroclínicos definidos
De causa desconocida (criptogénico)

Tabla 3. Eje 3. Correlación electroencefalográfica.

1. Ubicación: generalizado (incluyendo patrones sincrónicos bilaterales), lateralizado, bilateral independiente y multifocal
2. Por patrón eléctrico: descargas periódicas, actividad rítmica delta, o subtipos de paroxismos punta-onda aguda-onda
3. Por morfología: agudo de las ondas, ondas trifásicas, amplitud absoluta y relativa, polaridad

- Colocar vía venosa y tomar muestras sanguíneas para laboratorio (biometría hemática, electrolitos séricos, niveles séricos de medicamentos, perfil toxicológico).
- Si se considera necesario, colocar catéter urinario.

Tabla 4. Eje 4. Edad

1. Neonatal: 0-30 días
2. Lactante: 1 mes-2 años
3. Infancia: 2 años-12 años
4. Adolescencia y adultez: 12 años-59 años
5. Senil: mayor de 60 años

Tabla 5. Benzodiazepinas en el estado epiléptico

	Dosis en adultos	Dosis en niños
Lorazepam	0.1 mg/kg i.v. hasta 4 mg	0.04 mg/kg i.v.
Midazolam	0.2 mg/kg i.m. o i.v. hasta 10 mg	Mayores de 40 kg: 0.2 mg/kg hasta 10 mg Menores de 40 kg: 0.2 mg/kg hasta 5 mg
Diazepam	0.15 mg/kg i.v. hasta 10 mg i.v.	i.v.: 0.3 mg/kg hasta 5 mg en menores de 5 años y 10 mg en mayores de 5 años Rectal: 0.5 mg/kg de 1 a 3 años 5 mg, mayores de 3 años 10 mg dosis habitual

- Completar abordaje diagnóstico: EEG continuo, tomografía computarizada, punción lumbar, imagen por resonancia magnética (preferir esta a la tomografía computarizada de cráneo).

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en el manejo del estado epiléptico motor generalizado?

Las benzodiazepinas son la primera línea de manejo en el SE (Tabla 5).

Otros:

- Fenitoína (fosfenitoína): 20 mg/kg i.v. a 50 mg/min solución fisiológica.
- Fenobarbital: 20 mg/kg i.v. (puede adicionarse 5-10mg/kg).
- Valproato: 20-40 mg/kg i.v.
- Levetiracetam: 60 mg/kg (1 a 3 g) i.v.
- Lacosamida: 100 mg i.v. cada 6 h.

¿Cuál es el tratamiento farmacológico de segunda línea en el manejo del estado epiléptico motor generalizado?

Los medicamentos de segunda línea o terapia de control urgente se adicionan cuando se ha establecido el SE, es decir, cuando las benzodiazepinas solas no han logrado yugular las crisis^{1,2,4}.

En adultos se puede utilizar levetiracetam, fenitoína o valproato por vía i.v. (nivel A)^{1,2}. En niños, las guías de la Sociedad Americana de Epilepsia dicen que existe insuficiente evidencia para evaluar la fenitoína y el levetiracetam como segunda línea de tratamiento (nivel U), sin embargo el valproato tiene similar eficacia pero mejor tolerabilidad que el fenobarbital i.v. (nivel B)³. Los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. han implementado el protocolo de tratamiento de SE, el cual compara fenitoína, valproato y levetiracetam para SE en niños y adultos, y aporta datos relevantes de estos fármacos (nivel C)⁵.

En varias series^{6,7} la fenitoína y la fosfenitoína son los fármacos más usados si el SE persiste a pesar de la administración de benzodiazepinas. Un reciente metaanálisis⁸ de fármacos administrados para SE refractario a benzodiazepinas demostró eficacia de: fenitoína (50%), levetiracetam (69%), fenobarbital (74%) y valproato (76%) (todos C).

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en otros estados epilépticos (focal y no motor)?

El SE no motor (NCSE) es una entidad difícil de reconocer clínicamente por su heterogeneidad. Su diagnóstico resulta de su sospecha principalmente por alteración del estado de consciencia y persistencia de cambios clínicos posteriores a terminar un evento motor o un SE motor, aunque pacientes con alteración de la consciencia podrían estar cursando con esta situación clínica, que debe ser considerada en todas estas situaciones: coma, letargia, y confusión para los NCSE; para los focales: el fenómeno de Todd, que es un déficit focal neurológico de las últimas horas o días, sobre todo si este es después de una crisis.

Se considera que se presenta hasta en el 30% de los pacientes con SE motor previo y se requiere el hallazgo de cambios electroencefalográficos compatibles, con un tiempo de persistencia mayor de 10 minutos.

Criterios diagnósticos:

1. Alteración de la consciencia u otro déficit neurológico.
2. EEG epileptiforme: paroxismos epilépticos discretos o descargas continuas.
3. Sin respuesta clínica o electroencefalográfica a los FAEs.

Los tipos de NCES que se presentan con mayor frecuencia son el estado focal no motor, el estatus de ausencia, la epilepsia focal continua, el aura continua, la hemiparesia persistente y otros menos frecuentes. Se clasifica en:

- Formas comatosas: generalizado o focal (deben tratarse si su duración es mayor a 30 minutos). Puede ser precedido o no por SE motor.
- Formas propias NCSE. SE ausencia (ausencia típica, ausencia atípica, ausencia de inicio tardío), se recomendando inicio de tratamiento después de 15 minutos. SE focal con o sin alteración de la consciencia, se recomienda inicio de tratamiento después de 10 minutos.

Para el tratamiento se consideran dos modalidades:

1. Una terapia agresiva similar a la del manejo del SE motor y que se prefiere en pacientes que han tenido un evento motor sintomático (posterior a un evento de asfixia o hipoxia aguda, encefalopatía hipóxica perinatal, EVC, supresión de fármaco antiepiléptico [FAE], etc.) debido a que la morbimortalidad es alta en este tipo de pacientes.
2. En el resto de los SE no motor primarios la morbimortalidad es baja y se prefiere un manejo por vía oral o parenteral menos agresivo que disminuye la morbimortalidad inherente al uso de fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) que se usan en manejo de SE.

Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética de los FAE en los SE refractarios:

- Midazolam: 0.2-0.3 mg/kg, 4 mg/2 min, 0.1-0.5 mg/kg/hora, 0.2-1 µg/ml en bolo.
- Propofol: 1-2 mg/kg lento, 5-10 mg/kg/hora.
- Tiopental: 100-200 mg 30 s, 3-5 mg/kg/hora, 25-50 µg/ml en bolo, seguido de 50 mg cada 2-3 minutos hasta control de crisis epiléptica.
- Ketamina: 0.5-4.5 mg/kg (hasta 5 mg/kg/hora).

Se debe monitorizar estrechamente y evitar en lo posible: hipotensión, sepsis, atelectasias, neumonía y trombosis venosa cerebral. En ocasiones puede ser necesaria la alimentación parenteral del enfermo.

¿Cuándo se considera un estado epiléptico motor generalizado refractario al tratamiento?

El SE refractario se define como una crisis epiléptica generalizada que persiste a pesar del uso de dos FAE, al menos uno de primera línea (benzodiazepina) y otro de segunda línea. El SE superrefractario se define como el que continúa o recurre en 24 horas o más, una vez que se inició la anestesia, durante el retiro de esta o una vez que esta se retiró por completo. También puede ser considerado cuando se presentan crisis clínicas o electrográficas después de haber administrado una benzodiazepina y un FAE adecuadamente seleccionado.

Tabla 6. Fármacos de primera línea en el tratamiento del estado epiléptico (SE)

FAE	Dosis en adultos	Dosis en niños	Velocidad de infusión
Fenitoína	20 mg/kg i.v.	18-20 mg/kg i.v. hasta 1 g	1 mg/kg/min al menos en 20 min
Fenobarbital*	20 mg/kg i.v.	15-20 mg/kg i.v. hasta 1 g	1 mg/kg/min al menos en 20 min
Ácido valproico	20-40 mg/kg i.v.	20-40 mg/kg i.v. hasta 1.5 g	15 min de infusión
Levetiracetam	1-3 g/kg i.v.	20-60 mg/kg i.v. hasta 2.5 g	15 min de infusión
Lacosamida	200 a 400 mg i.v.	No hay dosis pediátrica establecida	15 min de infusión

Tabla 7. Fármacos de segunda línea en el tratamiento del estado epiléptico (SE)

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Paciente pediátrico con SE tónico-clónico	Fármacos de segunda línea	Fenitoína, valproato, levetiracetam, fenobarbital	Fenitoína, fosfenitoína y levetiracetam (nivel C) Valproato, fenobarbital (nivel B)
Pacientes adultos con SE tónico-clónico			Levetiracetam, fenitoína o valproato (nivel A)

FAE: fármaco antiepiléptico. * No disponible en México

Predictores de SE refractario:

- Causa no estructural: hipoxia, tóxico-metabólica, infección.
- Hiponatremia en las 24 horas previas.
- Retraso en el diagnóstico y tratamiento.
- NCSE o sutil.
- Crisis focales motoras al inicio.
- Paciente joven¹¹⁻¹⁸

Complicaciones:

- Uso prolongado de ventilador y sus complicaciones.
- Bradicardia refractaria con acidosis metabólica.
- Hiperlipidemia.
- Hígado graso.

Factores desencadenantes:

- Sepsis, ventilación asistida, sujetos sometidos a hemodinamia.
- Uso de betalactámicos (cefepima, meropenem).
- Paro cardiaco con anoxia global
- Síndromes de supresión.
- *Delirium* (¿crisis no motoras?).
- Tratamiento: Midazolam: 0.2 mg/kg i.v. inicial en 2-5 minutos, repetir en bolos de 0.2-0.4 mg cada 5 minutos hasta parar las crisis. Mantenimiento a 0.05-2.9 mg/kg/hora.
- Propofol: inicial de 1 a 2 mg/kg/i.v. en 3 a 5 minutos, repetir bolos cada 3 a 5 minutos hasta parar crisis.

Infusión inicial a 20 mcg/kg/minuto, con mantenimiento de 30-200 mcg/kg/minuto.

- Valproato: 40 mg/kg i.v. con una adicional de 20 mg/kg, mantenimiento de 40 mg/kg/día.
- Pentobarbital: inicial a 5 mg/kg i.v. hasta 50 mg/minuto, repetir en bolos de 5 mg/kg hasta detener las crisis, mantenimiento de 0.5-10 mg/kg/hora (Tablas 6-9).
- Ketamina: 1-2 mg/kg i.v. en 1 minuto, mantener a 0.01-0.03 mg/kg/minuto i.v. (ajustar en caso de insuficiencia hepática).
- Corticoesteroides: se han recomendado especialmente en casos superrefractarios asociados a encefalitis de Hashimoto o a encefalitis de Rasmussen.
- La dieta cetogénica puede ser una alternativa, especialmente en niños con epilepsia catastrófica.
- La estimulación de nervio vago es otra alternativa en SE superrefractario en niños con epilepsia catastrófica.
- Hemisferectomía. Se usa en pacientes infantiles que tienen una encefalitis de Rasmussen.

–¿Qué seguimiento se debe realizar a un paciente tras la remisión del estado epiléptico?

Como dos tercios de los pacientes responden al primer tratamiento, si se actuó en forma oportuna y adecuada,

Tabla 8. Posibilidades de éxito y complicaciones con fármacos (modificado de Bleck, 1999)⁹

F AE	Éxito	Apnea	Hipotensión	Arritmias
LRZ	65%	14%	28%	12%
PB	58%	13%	34%	3%
DZP + PHT	56%	19%	33%	2%
PHT	44%	11%	29%	9%
Media	55%			

F AE: fármacos antiepilépticos

Tabla 9. Niveles de evidencia de fármacos en SE (modificado de Yasiry, et al., 2014)¹⁰

Tratamiento para el SE	Nivel evidencia y nivel de recomendación
Lorazepam	Clase I/nivel A
Midazolam	Clase I/nivel A
Diazepam	Clase IIa/nivel A
Fenitoína	Clase IIb/nivel A
Fenobarbital	Clase IIb/nivel A
Valproato	Clase IIb/nivel A
Levetiracetam	Clase IIb/nivel A
Tratamiento para SER	
Midazolam	Clase IIa/nivel B
Propofol	Clase IIb/nivel B
Tiopental	Clase IIb/nivel B
Valproato	Clase IIb/nivel B
Levetiracetam	Clase IIb/nivel B
Fenitoína	Clase IIb/nivel B
El PPE recomienda revisar la Guía completa	R-PPE

SE: estado epiléptico; SER: estado epiléptico refractario

el pronóstico de estos pacientes en general es bueno. Con una buena selección de FAE, individualizando el

abordaje diagnóstico del paciente se puede lograr un buen control de crisis, y debe mantenerse en manejo y vigilancia al paciente, como a todo individuo que sufre de epilepsia. Desafortunadamente, entre el 3 y el 33% mueren del propio SE o de las complicaciones ocasionadas por este problema.

Bibliografía

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56:1515-23.
2. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17:348-55.
3. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
4. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006;13:445-50.
5. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48-61.
6. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med*. 1998;339:792-8.
7. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631-7.
8. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:205-10.
9. Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:s59-63.
10. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23(3):167-74.
11. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970-6.
12. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Childhood*. 2000;83:415-9.
13. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Non-convulsive status epilepticus: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2018;18:291-305.
14. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*. 1993;43:483-8.
15. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47:83-9.
16. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:534-9.
17. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol*. 2005; 62:1428-31.
18. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2018;S1059-311.

Guía clínica. Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria

Matilde Ruiz-García^{1*}, Mario A. Alonso-Vanegas², Sara P. Pérez-Reyes³, Gerardo Quiñones-Canales⁴, Ildelfonso Rodríguez-Leyva⁵, Héctor R. Martínez-Rodríguez⁶ y Eduardo Barragán-Pérez⁷

¹Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ²Hospital HGM, Ciudad de México; ³Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato; ⁴Hospital General del ISSSTE Durango, Durango; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí; ⁶Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hospital Zambrano Hellion, TecSalud, Tecnológico de Monterrey, Nuevo León; ⁷Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. México

Resumen

La cirugía de epilepsia es un tratamiento aprobado para el manejo de la epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico (ERF). Aproximadamente un tercio de pacientes con epilepsia cursan con ERF, un grave problema de salud pública con consecuencias biopsicosociales importantes que incluyen accidentes, limitaciones profesionales y riesgo de muerte súbita incrementado. La cirugía permite alcanzar libertad de crisis en aproximadamente el 65% de los pacientes operados en seguimiento a 5 años. Los pacientes con epilepsia refractaria deben ser referidos a un centro especializado para evaluación prequirúrgica. La evaluación prequirúrgica (como mínimo) incluye: el análisis clínico detallado, electroencefalografía, video-electroencefalografía, resonancia magnética (RM) cerebral, evaluación neuropsicológica y/o del desarrollo y evaluación psiquiátrica. Los procedimientos quirúrgicos más frecuentes son las resecciones del lóbulo temporal, seguidas por resecciones extratemporales y/o multilobares, lesionectomía, hemisferectomía, callosotomías y transecciones piales.

Palabras clave: Cirugía. Epilepsia. Evaluación prequirúrgica.

Clinical guideline. Pre-operative evaluation of epilepsy surgery

Abstract

Epilepsy surgery is an approved treatment for the management of drug-resistant epilepsy. Approximately one third of patients with epilepsy present refractory epilepsy (RE). RE is considered a grave public health threat, carrying important bio-psycho-social consequences including accidents, professional limitations and increased risk of sudden death. Surgery is associated with seizure freedom in approximately 65% of patients after five years of follow-up. Patients with drug-resistant epilepsy should be referred to a specialized center for presurgical evaluation. Presurgical evaluation requires minimally detailed clinical analysis, electroencephalogram, video-electroencephalogram, magnetic resonance imaging, neuropsychological and developmental evaluation, and psychiatric evaluation. The most frequent surgical procedures are temporal lobe resections, followed by extra-temporal and multilobar resections, lesionectomy, hemispherectomies, callosotomies and multiple subpial transections.

Key words: Surgery. Epilepsy. Pre-surgical evaluation.

Introducción

La cirugía de epilepsia es un tratamiento aprobado para el manejo de la epilepsia refractaria (ER) a tratamiento farmacológico (ERF)¹⁻³.

La ERF es responsable de alrededor del 80% del costo directo e indirecto anual atribuible a la epilepsia⁴.

La mayoría de los pacientes en los que se realiza la cirugía son referidos en promedio 20 a 25 años

Correspondencia:

*Matilde Ruiz-García

E-mail: matilderuizg@gmail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000050

Disponible en internet: 00-00-20XX

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):61-66

www.revexneurociencia.com

después del diagnóstico de epilepsia, lo cual condiciona un pronóstico menos favorable.

¿Pueden los pacientes con epilepsia requerir tratamiento quirúrgico y cuándo?

Entre un 17 y un 33% de los pacientes con epilepsia desarrollan EFR aplicando los criterios que ha establecido la ILAE (Liga Internacional Contra la Epilepsia) (nivel de evidencia III)⁵.

En los pacientes con ERF se puede alcanzar libertad de crisis epilépticas (CE) mediante cirugía en una proporción variable de pacientes, dependiendo del tipo de crisis, la patología subyacente y el tipo de serie consultada.

La cognición, el comportamiento y la calidad de vida mejoran significativamente después de la cirugía. El costo-efectividad de la cirugía de epilepsia ha sido demostrado tanto en niños como en adultos⁶.

La identificación temprana de pacientes refractarios, que pueden ser potenciales candidatos a cirugía de epilepsia, optimiza el control de las crisis y disminuye las secuelas cognitivas⁷. La edad en el momento de la cirugía ha sido identificada como un importante modulador de la capacidad de reserva cognitiva del paciente, siendo los resultados más desfavorables a mayor tiempo de evolución de la ER^{5,8}.

En 2003, la Academia Americana de Neurología publicó las recomendaciones para el manejo quirúrgico de la epilepsia en adultos. Los pacientes con epilepsia focal del lóbulo temporal con o sin progresión a crisis tónico-clónica bilateral (de acuerdo con la nueva clasificación de las crisis, y que en la recomendación textual del 2003 citaba crisis parciales complejas incapacitantes con o sin generalización secundaria) que presentan refractariedad a los ensayos clínicos de fármacos de primera línea deben ser evaluados para cirugía⁹.

Recomendación Academia Americana de Neurología	Grado de recomendación
Los pacientes con epilepsia focal del lóbulo temporal con o sin evolución a bilateral que son resistentes al primer esquema antiepiléptico deben ser evaluados para cirugía.	A

La cirugía permite alcanzar libertad de crisis en aproximadamente el 65% de los pacientes en un seguimiento a 5 años^{10,11}.

Todos los sujetos con EFR deben someterse a evaluación prequirúrgica para identificar, o en su caso, descartar un área epileptógena bien definida y evaluar el potencial beneficio de un procedimiento neuroquirúrgico⁷.

Para considerar a un paciente candidato a cirugía de epilepsia es indispensable:

- 1) Contar con el diagnóstico confirmado de EFR.
- 2) Llevar a cabo una evaluación prequirúrgica de manera sistemática y en etapas bien definidas, que en el mejor de los casos permitirá identificar una zona epileptógena (ZE) susceptible de ser reseada sin causar mayores déficits. No hay un estudio comparativo de diferentes algoritmos de evaluación preoperatoria, el consenso es que se debe incluir un esquema riguroso estratificado con la participación de un equipo multidisciplinario que incluya al menos un neurólogo epileptólogo, un neurofisiólogo-electroencefalografista con intereses clínicos, un neuroimagenólogo, un neuropsicólogo, un neuropsiquiatra y un neurocirujano adiestrado formalmente en cirugía de epilepsia. La evaluación prequirúrgica se lleva a cabo en etapas, que, como se ha dicho, en el mejor de los casos serán concurrentes y congruentes. La justificación tras esta batería es que cada uno de los estudios tiene valor independiente en la localización de la red o ZE, objetivo principal de la evaluación prequirúrgica y condición *sine qua non* para un control posquirúrgico adecuado. Es importante considerar que incluso cuando no pueda delimitarse una ZE o esta no pueda researse por encontrarse en corteza elocuente o funcional, la evaluación y batería de exámenes preoperatorios resultará sumamente valiosa para proporcionar un diagnóstico o estimación del pronóstico para el paciente, así como para guiar las opciones terapéuticas alternativas.

La cirugía de epilepsia se define como cualquier intervención neuroquirúrgica cuya finalidad es mejorar la calidad de vida mediante el control de las CE con un mínimo de efectos secundarios⁷.

¿Hay epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico?

La epilepsia afecta alrededor de 70 millones de personas en el mundo^{12,13}. De esta población, un tercio de los pacientes presentan EFR⁵. En estos casos, la cirugía de epilepsia tiene el potencial de eliminar la recurrencia de las CE y mejorar la calidad de vida^{1,14}. Se ha visto que en ciertos síndromes epilépticos el tratamiento quirúrgico es superior al tratamiento médico. No es fácil predecir qué pacientes serán resistentes al manejo farmacológico; la probabilidad de desarrollar ERF depende sobre todo del síndrome epiléptico y de la etiología, y quizá este sea el factor más constante obtenido en todos los estudios pronósticos en epilepsia. La prevalencia de ERF es más alta en pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica que en pacientes con epilepsia idiopática. En un estudio realizado con 2,200 pacientes seguidos

durante un periodo comprendido entre 1 y 7 años, se consiguió control completo de las CE en el 82% de pacientes con epilepsia generalizada idiopática, en el 45% de los casos con epilepsia focal criptogénica y en el 35% de aquellos con epilepsia focal sintomática. La edad precoz de inicio de la epilepsia también es un factor negativo para el desarrollo de refractariedad. Un buen porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento sufren de esclerosis hipocámpal, malformaciones del desarrollo cortical y tumores neuroepiteliales disembrionarios.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la causa más común de ERF focal^{15,16}, de aquí que las resecciones del lóbulo temporal sean las cirugías de epilepsia más frecuentes en adultos (evidencia clase I comparado con tratamiento médico continuo)^{2,17}.

A lo largo de los años se han ido sucediendo distintas definiciones de ERF, en las que se incluían distintos factores, como la total seguridad del diagnóstico, el número de fármacos antiepilépticos (FAE) que habían fallado en el control de las CE, la frecuencia de CE y otros aspectos relacionados con el tiempo. De hecho, se venían utilizando indistintamente términos como epilepsia intratable, incontrolable, de difícil control, resistente a tratamiento farmacológico o ERF. La diversidad en la terminología y el hecho de que muchas veces no fueron definidos los criterios específicos para conceptualizar la ERF complica la comparación de estudios y series, de manera que se han obtenido conclusiones incompletas sobre la epidemiología, diagnóstico, manejo y tratamiento de la ERF. De ahí que la ILAE urgió a consensuar con expertos una definición bien estructurada y utilizable tanto en la clínica diaria como en investigación científica. Así, se definió la ERF como la falla sostenida o ausencia de libertad de CE a pesar de intentos adecuados con al menos dos FAE de primera línea, bien tolerados y con posología apropiada, ya sea en monoterapia o en combinación (ILAE, 2010)⁵. A su vez, la libertad o suspensión sostenida de las CE se definió como la desaparición de las crisis durante un mínimo de doce meses, o bien durante un periodo tres veces mayor al periodo más largo libre de CE⁵. Esta definición puede ser usada tanto para justificar una evaluación completa en un centro de epilepsia, como para una valoración de cirugía de epilepsia o para el diseño de ensayos aleatorizados con FAE u otros fines de investigación, estribando su importancia en favorecer la conexión entre clínicos e investigadores, puesto que se utiliza un criterio único, obtenido por consenso y avalado por la ILAE.

Para la consideración de pacientes a cirugía, el diagnóstico de EFR en adultos debe tener al menos dos años, sin embargo, si la vida está en peligro el intervalo puede ser menor. En niños puede ser apropiado un periodo menor a dos años, ya que en esta etapa las

crisis convulsivas pueden tener efectos negativos en el neurodesarrollo¹⁰.

No existen límites estrictos de edad, pero normalmente los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia se encuentran entre 1 a 60 años^{5,10,14}. De acuerdo a la Guía Andaluza de Epilepsia 2015⁶, los criterios de selección para candidatos quirúrgicos incluyen:

- a) Diagnóstico confirmado de EFR. Epilepsia que no se controle con medicamentos después de dos años. Manejo no exitoso después de utilizar dos FAE, con indicación precisa de acuerdo con el tipo de CE, dosis adecuada y adherencia al tratamiento. El paciente tiene menos de dos años. Paciente en riesgo de presentar efectos adversos severos a FAE.
- b) Existe lesión estructural única, unilateral, resecable.
- c) Existe una ZE no resecable, sin embargo, sí se considera que la cirugía puede mejorar la epilepsia y las secuelas se consideran aceptables; se proponen procedimientos de desconexión, estimulación del nervio vago o estimulación cerebral profunda.
- d) Existe comorbilidad psicológica y/o psiquiátrica.
- e) Existe duda diagnóstica en cuanto a la etiología o al síndrome epiléptico.
- f) Motivación del paciente para aceptar procedimientos de evaluación prequirúrgica, la intervención y el seguimiento.
- g) No es contraindicación la edad o discapacidad y patología psiquiátrica, sin embargo debe analizarse de manera individual¹¹.

¿Cuáles son las características de los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico?

Los pacientes que deben ser sometidos a cirugía de epilepsia son: a) los que tienen CE refractarias al tratamiento; b) sujetos físicamente incapacitados por sus crisis refractarias, y c) pacientes que tienen una epilepsia focal refractaria, esto aunado a que tengan un bajo riesgo de morbilidad y un potencial de rehabilitación e integración social. Un ensayo controlado aleatorizado ha demostrado la superioridad de la cirugía sobre continuar con el tratamiento farmacológico en pacientes con ELT refractaria. Ochenta pacientes con esclerosis del lóbulo temporal mesial (ELTm) se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento farmacológico o quirúrgico después de evaluación prequirúrgica. Los autores encontraron que el 58% de los pacientes en el grupo quirúrgico estuvieron libres de crisis a un año comparados con el 8% de pacientes en el grupo de tratamiento farmacológico ($p < 0.001$). Los autores también encontraron que, comparado con el grupo de tratamiento

farmacológico, los pacientes en el grupo quirúrgico tenían mejor calidad de vida en términos de empleo y asistencia escolar. Además, reportaron un paciente con muerte inesperada en el grupo farmacológico y ninguno de estos casos en el grupo quirúrgico². La cirugía de epilepsia puede ser potencialmente curativa cuando se reseca una lesión o la ZE por completo; en otras ocasiones solamente logrará ser paliativa, como es el caso de la aplicación de la estimulación profunda cerebral o la callosotomía para las crisis atónicas del paciente con síndrome de Lennox-Gastaut. Es curativa potencialmente cuando se reseca un tumor cerebral primario, una malformación vascular, una malformación del desarrollo cortical o esclerosis temporal mesial¹⁸.

La cirugía de epilepsia extratemporal, mucho menos frecuente en las series quirúrgicas, representa un gran reto, pues requiere frecuentemente evaluación por medio de otros métodos de imagenología multimodales o monitoreo invasivo. Dado que las áreas epileptogénicas son frecuentemente más difusas, existe mayor rapidez o extensión en la propagación de las crisis y/o superposición con áreas elocuentes, frecuentemente se requiere monitoreo invasivo para la localización de la ZE¹⁹. No existe evidencia suficiente para dar una recomendación definitiva sobre la cirugía en pacientes con epilepsia extratemporal no lesional o sintomática a lesiones mal circunscritas. En el metaanálisis de Téllez¹¹ se reporta una tasa de libertad de crisis del 60 y el 35% en epilepsia extratemporal lesional y no lesional, respectivamente.

¿Qué síndromes epilépticos deben ser manejados mediante cirugía?

Existen síndromes que deben ser manejados mediante cirugía:

- a) Epilepsia temporal mesial.
- b) Epilepsia neocortical con lesión única circunscrita sin afectación de áreas elocuentes.
- c) Síndromes hemisféricos epilépticos, como hemimegalencefalia, síndrome Sturge-Weber, encefalitis de Rasmussen y otras lesiones hemisféricas unilaterales.

Pacientes que generalmente no requieren estudios invasivos:

- a) Epilepsia mesial temporal asociada a esclerosis del hipocampo.
- b) Lesiones epileptógenas circunscritas, incluyendo neoplasia benigna: ganglioma, tumor disembrionárico neuroepitelial, astrocitoma de bajo grado, oligodendroglioma, malformaciones vasculares, cicatrices atróficas.
- c) Lesiones hemisféricas, epilepsia hemiplejía hemiconvulsiva como síndrome de Sturge-Weber, encefalitis de Rasmussen, hemimegalencefalia.

d) Encefalopatías epilépticas y enfermedad multifocal como el síndrome de Lennox-Gastaut.

Pacientes que requieren estudios de imagen funcional/ mapeo y/o estudios invasivos:

- a) Patologías duales en las que existan datos discordantes electroclínicos, esclerosis mesial temporal bilateral, lesiones epileptógenas mal circunscritas, malformaciones del desarrollo cortical con imagen de RM normal o que se encuentren cerca de áreas elocuentes.

¿Cuáles son las principales modalidades de tratamiento quirúrgico?

Hay técnicas resectivas que consisten en reseca la zona epileptogénica sin producir déficit funcional significativo y técnicas no resectivas o de desconexión y paliativas³. Los procedimientos más frecuentes son las resecciones del lóbulo temporal, resecciones extratemporales, procedimientos multilobares, lesionectomía, hemisferectomías, callosotomías y resecciones transpirales⁷:

- Resección temporal anterior o lobectomía anteromedial. Es el procedimiento más practicado, consiste en la resección de estructuras temporales mediales (amígdala, hipocampo y giro parahipocámpal) y hasta 6 cm de corteza temporal anterior en el hemisferio no dominante y hasta 4.5 cm en hemisferio dominante. Para evitar secuelas neuropsicológicas y cuadrantopsia superior, se limita la resección del lóbulo temporal anterior.
- Lesionectomía. Indicada en casos de epilepsia neocortical con lesión única circunscrita en los que es habitual que la zona epileptógena se encuentre situada en la proximidad de la lesión estructural, permitiendo mejores resultados quirúrgicos y de control de CE. Consiste en la resección selectiva de la lesión estructural epileptogénica (ciertos tipos de displasia cortical focal, cavernomas, gliosis circunscritas y tumores del desarrollo como tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliogliomas y algunos gliomas de bajo grado). En algunos casos, el área epileptogénica puede extenderse más allá de la lesión visible y se puede requerir de estudio electroencefalograma (EEG) invasivo para localizar y determinar su extensión y mejorar los resultados de la cirugía.
- Resecciones neocorticales. Incluyen lesiones corticales únicas o multilobares. Este tipo de cirugía requiere de electrocorticografía para delimitar la extensión del área epileptógena.
- Hemisferectomía funcional. Ha sustituido a la hemisferectomía anatómica por el riesgo de hemorragia cerebral y sangrado postoperatorio. Consiste en la desconexión total del hemisferio con resección limitada del tejido cerebral. Se utiliza en pacientes con daño

- hemisférico severo con CE motoras refractarias y de etiología diversa congénita o posnatal. Las causas pueden ser trastornos del desarrollo cerebral como hemimegalencefalías, secuelas de evento vascular perinatal, enfermedad autoinmune progresiva (como la encefalitis de Rasmussen), síndrome de Sturge-Weber, y secuelas de trauma craneoencefálico, entre otros.
- Callosotomía. Procedimiento de desconexión paliativo que consiste en la sección del cuerpo calloso para prevenir la propagación interhemisférica de las descargas y así evitar su generalización. Está indicada en epilepsias graves con CE de caída brusca o ataques de caída (*drop attacks*).
 - Transección subpial múltiple. Procedimiento que se reserva para los casos en que la ZE no puede ser resecada por su proximidad con áreas de corteza elocuente. Con frecuencia, se realiza asociada a resección cortical.
 - Otras técnicas. Radiocirugía estereotáctica, estimulación del nervio vago, estimulación del trigémino y estimulación cerebral profunda^{2,20}.

¿Cuáles son los estudios clínicos y paraclínicos mínimos necesarios en la evaluación prequirúrgica?

La fase 1 de evaluación o evaluación no invasiva requiere (como mínimo):

- Evaluación clínica extensa con revisión de historia clínica y estudios previos. Se debe hacer énfasis en factores pronósticos asociados relevantes, el inicio y evolución del padecimiento, la semiología de las crisis a lo largo de la enfermedad, particularmente los últimos 12 meses, frecuencia, intensidad, duración, aura, factores asociados desencadenantes (estrés emocional, privación de sueño, menstruación), medicamentos, dosis, combinaciones, efectos secundarios, afectación de la memoria y el lenguaje, deterioro cognitivo y comorbilidad psiquiátrica. De ser posible, se deberá llevar a cabo la revisión exhaustiva de estudios previos y/o registros hospitalarios, por ejemplo, encontrar zonas de actividad o descargas epilépticas en los primeros estudios de EEG del paciente tendrá valor lateralizante o focalizante. Una gran cantidad de pacientes referidos a los centros de cirugía de epilepsia presentan pseudorresistencia al tratamiento. Las causas más comunes incluyen un diagnóstico incorrecto, tratamiento con fármacos o medicamentos no indicados para el tipo de crisis o con dosis insuficientes o inadecuadas, y aspectos «irresponsables» del estilo de vida del paciente. En primer lugar, se debe asegurar que las crisis que presenta el paciente efectivamente sean CE, es decir, conformar el diagnóstico de epilepsia. Subsecuentemente y de forma ideal

con base en la historia y revisión se podrá establecer o confirmar el diagnóstico de ER.

- EEG seriados y vídeo-EEG consistentes y compatibles mediante monitorización con electrodos de superficie.
- RM cerebral de alta resolución que identifique la anatomía y lesión estructural. Se recomienda realizarla en equipos de resonancia de 1.5 a 3.0 Tesla, con secuencias FLAIR para identificar displasias corticales, además de tractografía para identificar el asa de Meyer y evitar cuadrantopsia posquirúrgica en cirugías de lóbulo temporal. En caso de requerir identificación del hemisferio verbal dominante puede realizarse prueba de Wada o bien resonancia funcional.
- Evaluación neuropsicológica o de desarrollo. Permite establecer la posible lateralización y localización de la ZE y determinar la situación cognitiva prequirúrgica para poder anticipar posibles secuelas cognitivas.
- Evaluación psiquiátrica en la que se evalúen las comorbilidades, expectativas del paciente sobre la cirugía y la calidad de vida.

En 2006, la subcomisión de cirugía de epilepsia pediátrica de la ILAE concluyó que se requiere EEG de superficie que incluya sueño, RM cerebral con protocolo específico para epilepsia y valoración neuropsicológica. El vídeo-EEG de superficie de 12-24 horas debe registrar al menos un evento paroxístico. Deberá de realizarse también RM funcional (si el caso lo permite)⁶.

¿Cuáles son las principales complicaciones de epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico?

Se ha documentado una tasa de mortalidad dos a tres veces más elevada en la población con epilepsia. Esta circunstancia es aún más crítica en el subgrupo de pacientes con ERF en donde la tasa de mortalidad estandarizada se ha calculado en 4.69, es decir hasta aproximadamente 5 veces más elevada que en la población general. Además, una gran proporción de las muertes en este grupo de pacientes están relacionadas directamente con epilepsia, incluyendo la muerte súbita inesperada. Por otro lado, se ha relacionado la cirugía de epilepsia (cuando es exitosa en el control de las crisis) con una disminución en el riesgo de mortalidad relacionada con epilepsia²¹.

La ER está asociada a lesiones no fatales como traumatismo craneal, quemaduras, fracturas, accidentes laborales o recreativos, e incluso en actividades de la vida diaria entre otras. También está asociada a discapacidad y baja calidad de vida, ya que puede ocasionar bajo rendimiento académico, declive cognitivo y aislamiento

social. Las tasas de empleo, matrimonio y fertilidad se encuentran considerablemente disminuidas en los pacientes con CE mal controladas².

Además, la mayoría de los pacientes con ERF tienen restricciones en la vida cotidiana como lo es conducir vehículos de motor. Las complicaciones de la ER pueden originarse tanto por la combinación de los efectos de las CE recurrentes, como por la toxicidad medicamentosa y otros factores psicológicos asociados que incluyen depresión, ansiedad, psicosis y dependencia excesiva del cuidador⁹. Además, de los costos directo e indirecto de las CE, la mayoría de los enfermos son referidos más de 20 años después del diagnóstico de la epilepsia. Es probable que este retraso sea responsable de la cantidad significativa de muertes relacionadas a las CE¹⁰. Finalmente, entre más tiempo pase entre el inicio de la ER y la cirugía, menor es la probabilidad de libertad posquirúrgica de las CE y resultado favorable en calidad de vida¹⁰.

Niveles de evidencia en cirugía de epilepsia

Datos	Nivel de evidencia
Según la ILAE, entre un 17-33% de pacientes con epilepsia desarrollan EFR.	III
La combinación de cirugía más tratamiento farmacológico es más efectiva que el tratamiento farmacológico en la ELT, lo que determina un mejor control de las CE y una mejor calidad de vida.	I
Los pacientes con EFR del lóbulo temporal medial sometidos a cirugía precoz (menos de 2 años de evolución) quedan libres de crisis con una frecuencia mayor que los pacientes que no se operan.	II
En la ELT medial la resección completa del hipocampo es más efectiva que la resección parcial.	II
La cirugía más tratamiento racional con fármacos es más efectiva que el tratamiento farmacológico en epilepsia neocortical con lesión única circunscrita y sin contraindicación quirúrgica.	III
La hemisferectomía funcional o sus variantes son técnicas quirúrgicas seguras y eficaces para el control de las CE en pacientes con síndromes epilépticos hemisféricos.	III
La transección subpial múltiple sin o con resección reduce la frecuencia de distintos tipos de CE.	IV
La callosotomía puede reducir la frecuencia de CE de caída súbita de manera sostenida en el tiempo.	IV
No existe acuerdo sobre la cantidad de información que obtener en un estudio prequirúrgico, aunque sí en que debe ser secuencial y escalonada, iniciando con pruebas básicas, ampliables en caso necesario.	IV
La evaluación clínica detallada, monitorización con EEG prolongada con un registro de CE, la realización de RM con protocolo específico para epilepsia y la valoración neuropsicológica/psiquiátrica aportan información básica en la evaluación prequirúrgica.	IV

La monitorización con vídeo-EEG con electrodos intracraneales es un procedimiento seguro que se asocia a una mínima tasa de morbilidad permanente y/o mortalidad.	II
El riesgo de complicación es menor con electrodos profundos que con mallas subdurales.	III
Cuando se utilizan electrodos subdurales, el riesgo de complicaciones aumenta con el número de electrodos.	II

CE: crisis epilépticas; EEG: electroencefalograma; EFR: epilepsia refractaria a los fármacos; ELT: epilepsia del lóbulo temporal; ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia; RM: resonancia magnética.

Bibliografía

- Rathore C, Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord.* 2015;17:19-31.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness, efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001; 345(5):311-8.
- Pindrik J, Hoang N, Smith L, Halverson M, Wojnaroski M, McNally K, et al. Preoperative evaluation and surgical management of infants and toddlers with drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2018;45:E3.
- Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis. *Epilepsia.* 1994;35:1230-43.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014;13:1114-26.
- Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2015. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Barcelona (España): Viguera Editores; 2015.
- Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2004;5(Suppl 1):S45-55.
- Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2013;15:221-39.
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al.; 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;60:538-47.
- Télez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2005;128:1188-98.
- West S, Nolan SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD010541.
- Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:433-43.
- 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.
- Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery European standards. European federation of neurological societies task force. *Eur J Neurol.* 2000; 7:119-22.
- Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* 2001;7:340-52.
- Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 1998;51:1256-62.
- Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia.* 2014; 55:507-18.
- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol.* 1998;44:740-8.
- Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA.* 2012; 307:922-30.
- Ryvlin P, Kahane P. Does epilepsy surgery lower the mortality of drug-resistant epilepsy? *Epilepsy Res.* 2003;56:105-20.

Guía clínica. Suspensión del tratamiento crónico con antiepilépticos

María del C. Loy-Gerala^{1*}, Octavio M. Ibarra-Bravo², María del R. Márquez-Estudillo³, Francisco Mena-Barranco⁴, Francisco J. Rogel-Ortiz⁵, Sandra E. Silva-Sánchez⁶, Hilda, Villegas-Peña⁷ y Avril Molina-García⁸

¹Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, SSA, Puebla; ²Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán; ³Hospital Regional de Alta Especialidad, ISSSTE, Puebla; ⁴Hospital General ISSSTE, La Paz, Baja California Sur; ⁵PPE, Veracruz, Veracruz; ⁶Hospital Central Universitario, Chihuahua, Chihuahua; ⁷PPE Guadalajara, Jalisco; ⁸Hospital Infantil de Especialidades, Chihuahua, México

Resumen

La decisión de continuar o retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) debe ser tomada en conjunto por el paciente, la familia y/o los cuidadores y el médico especialista, después de una amplia información y discusión de los riesgos y beneficios de su retirada. El paciente y los familiares deben comprender que hay un riesgo de recurrencia de crisis con y sin FAE y se debe tomar en cuenta el tipo de epilepsia, el pronóstico de esta y el estilo de vida del paciente. El retiro debe ser bajo la supervisión de un especialista (neurólogo clínico) y se considerará cuando se hayan cumplido por los menos dos años sin crisis. El tratamiento será retirado de manera gradual en un lapso de al menos 2-3 meses y se retirarán los antiepilépticos de uno por uno. El retiro de benzodiazepinas y barbitúricos será más lento, en no menos de 6 meses o más. Se deberá tener un acuerdo de que en caso de recaída de crisis se regresará a la última dosis previa a la dosis en la cual se presentó la recaída y se solicitará valoración por el especialista.

Palabras clave: Retirar. Fármacos antiepilépticos. Detener los fármacos antiepilépticos.

Clinical guide: discontinuing chronic antiepileptic drug treatment

Abstract

The decision to continue or withdraw the antiepileptic drugs (AEDs) should be taken jointly by the patient, family and/or caregivers and the specialist physician, after extensive information and discussion of the risks and benefits of the withdrawal of the AED. The patient and family members must understand that there is a risk of recurrence of seizures with and without AEDs. The type of epilepsy, the prognosis and the patient's lifestyle should be considered. The withdrawal should be made under the supervision of a specialist (clinical neurologist) and will be considered when they have been fulfilled for at least two years without seizures. The treatment will be gradually withdrawn within a period of at least 2-3 months and the antiepileptics will be removed one by one. Withdrawal of benzodiazepines and barbiturates will be slower, in no <6 months or more. An agreement must be made with respect that in the event of a seizure relapse, the patient will return to the last dose prior to the dose in which the relapse was presented and a clinical neurology interview will also be requested.

Key words: Withdraw. Antiepileptic drugs. Stop antiepileptic drugs.

Correspondencia:

*María del Consuelo Loy-Gerala
E-mail: marialoy1@gmail.com

Fecha de recepción: 28-01-2019
Fecha de aceptación: 28-02-2019
DOI: 10.24875/RMN.M19000058

Disponible en internet: 00-00-20XX
Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):67-72
www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

¿Cuánto tiempo debe estar el paciente sin presentar crisis epilépticas para considerar suspender los antiepilépticos?

Desde 1996 la Academia Americana de Neurología propuso una guía para la suspensión de antiepilépticos en pacientes libres de crisis epilépticas, con los siguientes criterios: libre de crisis tras 2-5 años de tratamiento, un solo tipo de epilepsia, exploración neurológica normal y un electroencefalograma (EEG) normal¹. Hay muy pocos cambios al respecto de la propuesta antes descrita. Existen muchos trabajos prospectivos y varios metaanálisis al respecto, y no hay un consenso uniforme con respecto al tiempo que un paciente debe estar en remisión antes de suspender el tratamiento y en diversos estudios se propone desde uno hasta cinco años de remisión²⁻⁸. El riesgo de recurrencia es mayor cuando el periodo libre de crisis epilépticas antes de la supresión de la medicación es menor de dos años que cuando es superior a este tiempo⁹. En pacientes libres de crisis durante dos años o más, el riesgo de recurrencia es tanto menor cuanto mayor es el periodo libre de crisis epilépticas antes de suspender la medicación. Así mismo, el riesgo de recurrencia es menor en pacientes que no presentaron crisis después de iniciado el tratamiento con antiepilépticos².

Varios estudios han demostrado que uno de cada tres pacientes presenta una recaída dentro de un periodo de dos años después de la retirada de antiepilépticos. El riesgo de recurrencia de crisis en el mismo periodo de tiempo es dos o tres veces la observada en pacientes que continúan con antiepilépticos. La revisión Cochrane 2015¹⁰ de estudios aleatorizados controlados sobre el retiro de antiepilépticos, se refiere a «retiro temprano» cuando este ocurre con menos de 2 años de tratamiento y «retiro tardío» cuando ocurre con más de 2 años de tratamiento. El periodo libre de crisis en niños para considerar la retirada de antiepilépticos puede ser considerablemente corto con respecto al de los adultos y depende del síndrome epiléptico. Esto es cierto para aquellos casos con evolución favorable, como la epilepsia benigna de la infancia y la epilepsia rolándica¹¹. En estos casos, el tratamiento puede ser suspendido después de un máximo de un año¹².

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda considerar retiro de medicamento en pacientes con un periodo mínimo de 2 años en remisión total de crisis.	Nivel de evidencia 1 Grado de recomendación A

¿Cuáles son los factores de riesgo para recurrencias de crisis epilépticas después de suspendido el antiepiléptico en pacientes pediátricos?

- Crisis generalizadas no motoras tipo ausencias: 20-30% de recaída.
- Crisis focal: 44% de recaída. Las crisis focales con consciencia disminuida tienen mayor riesgo de recaída.
- Epilepsia mioclónica juvenil: recurre en el 33-78%, solo el 2.5-26% pueden suprimir el tratamiento.
- Síndrome de West, Lennox-Gastaut y Dravet tienen alto riesgo de recurrencia.

Otros factores:

- Epilepsias sintomáticas: 41-42% de riesgo.
- Anomalías neurológicas presentes en el nacimiento.
- Cinco crisis por año en promedio: recaída del 68%.
- Crisis de duración prolongada.
- Antecedente de crisis febriles con riesgo de recaída dos veces mayor.
- Larga duración de la epilepsia antes de la remisión.
- Edad de inicio de la epilepsia menor a 2 años y mayor a 12 años.
- Diez crisis o más antes de la remisión.
- Retraso en el neurodesarrollo, coeficiente intelectual (CI) menor a 70.
- EEG con actividad epileptiforme antes del retiro.
- Menos de dos años sin crisis¹⁰.

Se tienen pocos estudios que demuestren que el sexo femenino y un antecedente familiar de epilepsia son factores de riesgo aumentado para recaída¹³⁻¹⁹.

Recomendaciones ante factores de riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en niños	Grado de recomendación
Se pueden suspender los antiepilépticos en caso de epilepsia focal y la mayoría de las epilepsias generalizadas genéticas. Evaluar el no suspender el tratamiento en epilepsias generalizadas sintomáticas o de causa desconocida, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia parcial sintomática, debido a su alto porcentaje de recaída.	B
En niños, el principal factor de riesgo de recurrencia es la etiología, la continuación del tratamiento no garantiza la ausencia de recurrencias.	A
El EEG anormal, la edad de inicio de las crisis, discapacidad intelectual, exploración neurológica anormal en el nacimiento, alteraciones en estudios de neuroimagen, historia familiar de epilepsia y crisis febriles por sí solos no deberán	B

ser tomados como justificantes para evitar suspender el tratamiento si no existen otros predictores negativos asociados.	
El sexo no deberá ser un factor aislado para decidir el no suspender el antiepiléptico.	C
Se debe advertir que tomar dos o más antiepilépticos en el momento del inicio de retiro de tratamiento puede estar asociado a un riesgo mayor de recaída. De cualquier forma, no contraindica el retiro.	C
La decisión de frenar o continuar el tratamiento no depende del tipo de antiepiléptico retirado.	C

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
En pacientes con epilepsias con más de dos años libres de crisis, sin factores de riesgo, se recomienda el retiro gradual de los antiepilépticos, tomando esta decisión en conjunto con el paciente y/o los cuidadores.	Nivel de evidencia 1 Grado de recomendación B
En pacientes con epilepsias con más de dos años libres de crisis con factores de riesgo para recurrencia deberá evaluarse el riesgo/beneficio del retiro del FAE.	Nivel de evidencia 1 Grado de recomendación A

¿Cuáles son los factores de riesgo para recurrencia de crisis epilépticas después de suspendido el antiepiléptico en pacientes adultos?

Hay múltiples estudios que evalúan los factores de riesgo para recurrencia de crisis epilépticas en adultos. Considerando la metodología, el tipo de pacientes y de crisis epilépticas, son muy variados. En 2017 se publicó un modelo predictivo para recurrencia de crisis basado en múltiples estudios, encontrando varios factores de mayor peso⁹:

- Edad. En un estudio se reportó una mayor posibilidad de remisión a mayor edad de retiro de los fármacos antiepilépticos (FAE) ($p = 0.02$), con una remisión en el 45% de los pacientes. Otros muchos estudios han mostrado que entre más temprano haya sido la edad de inicio de la epilepsia previo al periodo de control de las crisis, mayor riesgo de recurrencia, así como mayor riesgo de recurrencia cuando la edad de presentación es infancia tardía o adolescencia^{1,9,16,20}.
- Retraso mental. Un CI menor a 70 y déficits motores son predictores independientes de recurrencia^{16,21}.
- Exploración neurológica anormal. Se reportó una recurrencia de crisis del 15% durante el primer mes en pacientes con exploración neurológica anormal^{21,22}.
- EEG interictal anormal. La presencia de un EEG anormal antes del retiro de los FAE o durante el primer año después del retiro de estos se asocia a mayor riesgo de recurrencia^{1,22,23}.
- Epilepsias sintomáticas tónico-clónico generalizadas y focales tienen un riesgo mayor de recurrencia^{9,20}.
- Edad de inicio de la epilepsia^{9,20}.
- La historia familiar de epilepsia aumenta el riesgo de recurrencia^{9,20}.
- A mayor número de FAE, mayor riesgo de recurrencia al retirarlos^{9,20}.

¿Cuáles son los factores de riesgo para recurrencia de crisis epilépticas después de suspendido el antiepiléptico en pacientes postoperados de cirugía de epilepsia?

En 2011 se publicó un estudio prospectivo de 310 pacientes postoperados de epilepsia mesial temporal, libres de crisis, a quienes se retiraron los FAE desde los 3 meses y hasta 1 año libres de crisis, reportando que la ausencia de esclerosis mesial hipocampal y la presencia de descargas interictales en el EEG son predictores independientes de recurrencia de crisis²⁴. La mayoría de los estudios reportan el mismo requerimiento de 1 a 2 años libres de crisis, sin aumento de la recidiva en seguimientos de hasta 10 años^{25,26}. Un estudio clase II en el 2009, prospectivo, aleatorizado, de pacientes posquirúrgicos que estuvieron libres de crisis durante 1 año, demostró un mayor índice de recurrencia en pacientes con esclerosis hipocampal, comparados con los que tenían epilepsia lesional²⁷. El único trabajo que incluye cirugías extratemporales es un estudio retrospectivo, con 106 pacientes diagnosticados con epilepsia y que presentaban lesiones evidentes en resonancia magnética, con mayor riesgo para los de mayor edad, mayor tiempo de epilepsia, EEG anormal postoperatorio, crisis postoperatorias tempranas, gliosis o displasia cortical focal y descargas interictales en el EEG y en el primer año posterior a la cirugía²⁸.

El estudio en población pediátrica más numeroso es un estudio multicéntrico europeo, retrospectivo, no controlado, en el que se incluyeron 766 pacientes menores de 18 años libres de crisis tras la cirugía (temporal y extratemporal) a los que se intentó retirar antiepilépticos, con un porcentaje de recurrencia de crisis

del 12%, y de estos un 30% no consiguió quedar libre de crisis de nuevo al reintroducir la medicación²⁹.

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda considerar la retirada de FAE en pacientes postoperados de cirugía de epilepsia después de 1-2 años libres de crisis, con factores de buen pronóstico.	Nivel de evidencia II Grado de recomendación B
En pacientes con factores de mal pronóstico, libres de crisis durante 1-2 años tras cirugía de epilepsia no se recomienda el retiro de los FAE.	Nivel de evidencia II Grado de recomendación C

¿Cuál es la utilidad del electroencefalograma para decidir el retiro de los antiepilépticos?

Aunque no hay ningún estudio que prediga en forma fidedigna la recurrencia de las crisis, varios estudios han mostrado que las anomalías en el EEG antes o después del inicio de retiro de los FAE incrementan el riesgo de recurrencia^{15,16}. Un reciente metaanálisis reporta que la presencia de paroxismos en el EEG previo al retiro de los FAE se asocian con un alto porcentaje de recurrencia (Tabla 1)²⁴.

¿Cuál es la probabilidad de recurrencia de crisis epilépticas en los pacientes a los que se les han retirado los antiepilépticos?

La probabilidad de recurrencia de crisis al suspender el tratamiento varía en diversos estudios al respecto y oscila desde un 20 hasta un 46%⁹. En los diferentes estudios al respecto se han encontrado factores de riesgo que inciden en forma notable en las probabilidades de recurrencia. Estos factores de riesgo son los siguientes: duración de la epilepsia antes de lograrse control de las crisis, número total de crisis (menos o más de 10), tiempo en remisión, edad de inicio de las crisis (con un riesgo discretamente mayor de recurrencia cuando la epilepsia inicia en la adolescencia o en la edad adulta), CI menor de 70, EEG anormal en el momento del retiro del FAE, epilepsia sintomática remota (es decir, epilepsia provocada por una lesión cerebral antigua), ausencia de un síndrome epiléptico autolimitado en relación con la edad y antecedente de crisis febriles^{13-19,30-32}.

Estos factores de riesgo tienen diferente peso pronóstico. Los de mayor importancia son: duración de la

Tabla 1. Factores pronósticos de recidiva después de cirugía de epilepsia

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Cirugía a edad temprana	Cirugía después de los 30 años
Esclerosis hipocampal	Epilepsia de larga evolución
Lobectomía temporal anterior	Estudio anatomopatológico normal
Libre de crisis 1-2 años posterior a cirugía	Resecciones neocorticales

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
En pacientes libres de crisis con actividad paroxística en el EEG y otros factores de riesgo no se recomienda el retiro de los FAE por un alto riesgo de recurrencia.	Nivel de evidencia I Grado de recomendación A

epilepsia, número total de crisis, deficiencia intelectual, epilepsia sintomática remota y ausencia de un síndrome epiléptico autolimitado. Se han elaborado tablas en las cuales se asigna un valor numérico a cada factor de riesgo⁹. La información de dichas tablas es simple: a mayor número de factores de riesgo de alta significación, mayor la probabilidad de recurrencia de crisis (nivel I).

Con respecto a las epilepsias de origen genético, debe señalarse que la epilepsia mioclónica juvenil comporta un riesgo muy elevado de recurrencia de crisis al suspender el tratamiento (riesgo relativo [RR]: de un 70 hasta un 95%), incluso en presencia de periodos muy largos de remisión^{33,34}. Es muy importante informarlo claramente al paciente en la toma de decisión (recomendación del Programa Prioritario de Epilepsia) (nivel I).

¿Cómo deben retirarse los FAE?

No existe consenso en los diferentes estudios que analizan este aspecto, ya que se proponen periodos de tiempo para retiro de los FAE que van desde 4 semanas hasta 12 meses. En un estudio controlado, aleatorizado, con 149 niños, no se encontraron diferencias con respecto a la recurrencia de crisis si los FAE se suspendían en un periodo de 6 semanas o de 9 meses. Otro estudio con 56 niños valorando periodos de retiro de FAE de 1 a 6 meses tampoco encontró diferencias en el RR. Finalmente, en otro estudio con

216 niños que valoraba periodos de 4-6 semanas vs. retiro de FAE en 4 a 6 meses tampoco se encontraron diferencias significativas en el RR. Por lo anterior, recomendamos un retiro gradual del FAE en un lapso de 4 a 6 meses^{35,36}.

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda un retiro gradual de FAE en un lapso de 4 a 6 meses.	Nivel de evidencia 2 Grado de recomendación: consenso PPE

¿Cuál es el riesgo de retirar los antiepilépticos, además de la recurrencia?

Además de los riesgos de recurrencia, deben tenerse en cuenta otros factores: riesgo de lesión física o muerte, calidad de vida, problemas sociales y psicológicos. Se debe considerar siempre el riesgo de perder la licencia de conducir o el empleo, siendo esto determinante en algunos adultos^{1,37}.

En un estudio prospectivo se encontró que después del retiro de los antiepilépticos y recaída de crisis epilépticas no se consideró que existe un riesgo elevado de crisis epilépticas resistentes a tratamiento. Este riesgo corresponde a un 1%, comparado con el 97% que remite una vez reiniciado el tratamiento. En una revisión del 2005 se reportó epilepsia refractaria al tratamiento una vez que se había retirado previamente en el 19% de los pacientes, lo cual se asoció más a pacientes con etiología sintomática, localización de la epilepsia y exploración neurológica anormal. En algunos pacientes con epilepsia controlada y comorbilidad asociada, esta puede incrementarse con el retiro de antiepilépticos, ya que el ácido valproico y la lamotrigina están indicados en la estabilización del estado de ánimo como en el trastorno bipolar, así como el topiramato se emplea también como tratamiento profiláctico de la migraña^{17,37}.

La recaída de crisis epilépticas tras el retiro del tratamiento puede traer una repercusión psicosocial y efectos financieros muy importantes. Dependiendo de la legislación del lugar donde radique el paciente, esta situación indica que se estará restringido para manejar por un lapso de 3 a 12 meses, además del mayor riesgo en su trabajo al presentar una crisis epiléptica y la repercusión en su calidad de vida y el estigma social, ya que las actividades cotidianas se pueden ver modificadas²².

¿Cuáles son los beneficios de retirar los antiepilépticos?

Los antiepilépticos están relacionados con efectos adversos a largo plazo, y que pueden incluir alteraciones cognitivas y conductuales. La suspensión de antiepilépticos puede ser de beneficio para personas con remisión de las crisis por largo tiempo si el beneficio de suspender el tratamiento es mayor que las alteraciones que pudieran causar los antiepilépticos.

Algunos de estos efectos son reducción de atención, alteraciones en la memoria y estado de ánimo y depresión; aunque sean leves pueden causar problemas en las actividades diarias, con la consecuente afectación en la calidad de vida. Su empleo diario y de manera crónica ofrece otros factores de riesgo como la teratogénesis, posibilidad de infertilidad en varones, interacción medicamentosa y toxicidad a largo plazo, y pseudodemencia como se presenta con fenitoína, incluso a dosis terapéuticas. Por otro lado, la recurrencia de crisis puede ser devastadora también desde el punto de vista emocional, y en la vida social se presenta el riesgo de pérdida del trabajo y autonomía, sobre todo para obtener licencia de manejo¹.

El empleo de antiepilépticos implica un gasto continuo económico para los individuos y sus familias, así como para el sistema público de salud cuando se administra de manera innecesaria (*World Health Organization*, 2012). Por lo tanto, cuando la epilepsia está en remisión, el retiro de antiepilépticos puede favorecer la calidad de vida¹⁷.

La función cognitiva en general mejora. En un estudio prospectivo con placebo controlado, doble ciego de 139 pacientes con al menos dos años libre de crisis se les aplicó pruebas neuropsicológicas antes y después del retiro de tratamiento, encontrándose mayor desempeño en las pruebas tras el retiro de medicamentos. También se encontró menor depresión e irritabilidad al retirar el medicamento²².

En un estudio retrospectivo de 766 pacientes menores de 18 años con valoraciones neuropsicológicas pre y posquirúrgicas con al menos un año de retiro del antiepiléptico, se observó que el retiro de fenobarbital y primidona se asoció con un aumento en el CI de 10 o más puntos. El hecho de disminuir la dosis de antiepiléptico y el retiro completo del medicamento fue predictivo de mejores resultados en las pruebas psicométricas en comparación con los niños que persistieron con su esquema antiepiléptico previo a la cirugía. Se observó que la memoria verbal se desarrolló mejor en niños a quienes se les retiró el tratamiento. Estos efectos

cognitivos y conductuales de los antiepilépticos se observan también en los nuevos antiepilépticos^{38,39}.

Bibliografía

- Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients summary statement. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 1996;47:600-2.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 137. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Guía Oficial de Práctica Clínica en Epilepsia. Sociedad Española de Neurología; 2012.
- Olmez A, Arslan U, Turanlı G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*. 2009;18:251-6.
- Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994;35:534-45.
- Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994;44:601-8.
- Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 9):25-8.
- 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.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:523-31.
- Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;3:CD001902.
- Capovilla MD, Vigeveno MD. Topical review: benign idiopathic partial epilepsies in infancy. *Child Neurol*. 2001;16:874-81.
- Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50:724-30.
- Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73:1041-5.
- Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53:1379-86.
- Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:22-5.
- Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:434-42.
- Tang X, Yu P, Ding D, et al. Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years. *PLoS One*. 2017;12:e0181710.
- Giussani G, Bianchi E, Canelli V, et al. Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2017;58: 1524-32.
- Incecik F, Herguner OM, Altunbasak S, Mert G, Kiris N. Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9:100-4.
- Schachter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:211-5.
- Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus study). *Epilepsia*. 2008;49:455-63.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord*. 2015;17:211-28.
- Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:297-302.
- Rathore C, Panda S, Sarma PS, Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2011;52:627-35.
- Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, Vickrey BG. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of U.S. Epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav*. 2007;10:219-22.
- McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004;127:2018-30.
- Kerling F, Pauli E, Lorber B, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav*. 2009;15:476-80.
- Menon R, Rathore C, Sarma SP, Radhakrishnan K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2012;79:770-6.
- Boshuisen K, Uiterwaal C. The timetostop study I. Antiepileptic drug withdrawal policies after childhood epilepsy surgery in Europe. *Epilepsia*. 2010;51:181-9.
- Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical research council antiepileptic drug withdrawal study group. *BMJ*. 1993;306:1374-8.
- Gherpelli JL, Kok F, dal Forno S, et al. Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia*. 1992;33:681-6.
- Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology*. 1996;46:969-74.
- Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011;20:520-5.
- Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129:1269-80.
- Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 1994;330:1407-10.
- Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? *J Child Neurol*. 2005;20:624-6.
- Bonnett LJ, Shukralla A, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC antiepileptic drug withdrawal study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1328-33.
- Overweg J. Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. *Seizure*. 1995;4:19-36.
- Tinuper P, Avoni P, Riva R, et al. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology*. 1996;47:76-8.