

Patrocinado por

ESTEVE



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

105187

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA EN GERIATRÍA

EPILEPSIA EN EL ANCIANO. ACTUALIZACIÓN E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

EPILEPSIA EN EL ANCIANO ACTUALIZACIÓN E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontologia

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

PILEPSIA EN EL ANCIANO ACTUALIZACIÓN E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

COORDINACIÓN

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO
Geriatra. Presidente de la SEGG

AUTORES

DR. PEDRO GIL GREGORIO
*Geriatra. Jefe de Servicio de Geriatria. Hospital Clínico
Universitario San Carlos. Madrid*

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN
Neurólogo. Hospital Ruber Internacional. Madrid

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO
Geriatra. Presidente de la SEGG

DR. FERNANDO VEIGA FERNÁNDEZ
Geriatra. Jefe de Servicio del Hospital Lucus Augusti. Lugo



© Sociedad Española de Geriatría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-257-8

Depósito Legal: M-14356-2014

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Dr. José Antonio López Trigo **5**

EPILEPSIA EN EL ANCIANO: ETIOPATOGENIA. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE CRISIS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dr. Antonio Gil-Nagel Rein **11**

COMORBILIDAD. POLIFARMACIA Y EPILEPSIA

Dr. Pedro Gil Gregorio **27**

EPILEPSIA EN EL ANCIANO: TRATAMIENTO INTEGRAL Y CONDICIONES ESPECIALES

Dr. Fernando Veiga Fernández **39**



INTRODUCCIÓN

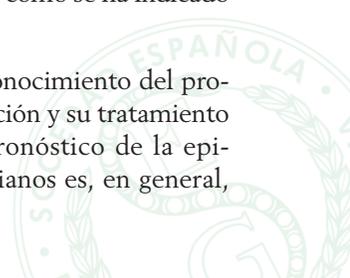
DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

El célebre adagio *“Para diagnosticar una enfermedad hay que haber pensado en ella”*, que tan cierto es en la patología del paciente anciano, alcanza un importante valor si la referimos a la epilepsia en este grupo de pacientes.

La *epilepsia* en los ancianos con frecuencia no se identifica, y sus características atípicas (en relación a lo que ocurre en otras edades de la vida) y sus formas de presentación pueden confundirse con otras causas de alteración del estado mental, como demencia, ataque isquémico transitorio, síncope o ictus. Este grupo de edad es el más vulnerable debido a la mayor incidencia de múltiples comorbilidades médicas, incluido el accidente cerebrovascular, principal causa de epilepsia en ancianos. A menudo, el diagnóstico es difícil y con frecuencia se retrasa a causa de la citada atipicidad y por referencias muy vagas, tales como episodios de lapsos de memoria. Son poco comunes los automatismos o las auras (dado que los focos epilépticos se presentan preferentemente en los lóbulos frontales y parietales, en lugar de los temporales), y muchas veces las crisis se manifiestan solo como episodios confusionales o cuadros sincopales. Por este motivo, en casi la

mitad de los pacientes ancianos a los que finalmente se les diagnostica epilepsia, esta no es la sospecha diagnóstica inicial (1). Además, la aparición de un estado epiléptico como forma de presentación de la epilepsia es también más común en ancianos (2). Hay de tener en cuenta que los ancianos tienen mayor riesgo de presentar crisis reactivas. Los trastornos metabólicos que pueden ocasionar crisis, como la hígper o hipoglucemia, la uremia, la hiponatremia o la hipocalcemia, son más habituales en pacientes mayores. Además, esta población tiende a consumir fármacos con más frecuencia, y entre ellos, fármacos potencialmente capaces de inducir crisis epilépticas, como algunos antidepresivos, neurolépticos o ciertos antibióticos. Los estados confusionales poscríticos o déficits focales (parálisis de Todd) suelen ser mucho más prolongados. En caso de presentarse auras, predominan las motoras, sensitivas o de tipo vertiginoso, asociadas a su origen crítico frontal o parietal, como se ha indicado anteriormente.

Después del reconocimiento del problema, su evaluación y su tratamiento adecuados, el pronóstico de la epilepsia en los ancianos es, en general,



bueno, con un mejor control de las crisis, junto con el mantenimiento del estado funcional y la calidad de vida, si bien existe más sensibilidad a los secundarismos por el uso de fármacos antiepilépticos.

La epilepsia es el tercer síndrome neurológico en frecuencia en personas mayores de 60 años, tras la enfermedad cerebrovascular y las demencias, que son a su vez causas importantes de crisis epilépticas. La presencia elevada de patología estructural del sistema nervioso central (enfermedades cerebrovasculares, demencias, tumores cerebrales...) y la frecuencia de infecciones y trastornos tóxico-metabólicos quizás explique la importante frecuencia de la epilepsia en ancianos (3).

La causa más frecuente de pérdida de conciencia en el anciano es el síncope; entre los distintos tipos, siempre es importante considerar los de causa cardiológica por bloqueos auriculoventriculares, entre otras etiologías. Los síncofes pueden presentarse en el anciano con automatismos o convulsiones y confusión transitoria después del episodio sincopal (4).

Los cuadros confusionales son frecuentes en los pacientes con demencia, al igual que en esta también pueden presentarse crisis epilépticas (con manifestaciones clínicas de tipo confusional). La amnesia global transitoria isquémica, rara vez recurrente, presenta amnesia anterógrada en un paciente confuso que puede tener au-

tomatismos, y debe diferenciarse de la amnesia postictal, aunque esto resulta difícil en casos donde no es posible constatar una crisis previa. En ocasiones, el trastorno amnésico puede ser la única manifestación de epilepsia (síndrome de amnesia transitoria epiléptica) (4).

Los accidentes isquémicos transitorios suelen presentarse como síntomas negativos (pérdida de fuerza, adormecimiento, trastorno del lenguaje, etc.), a diferencia de las crisis epilépticas, cuyos síntomas suelen ser positivos (movimientos involuntarios, parestesias, vértigo). Las crisis epilépticas con fenómenos motores negativos son extremadamente raras. La afasia epiléptica siempre debe ser considerada en el diagnóstico diferencial. Los accidentes isquémicos transitorios de mecanismo hemodinámico por obstrucción extracraneal de los troncos supraaórticos pueden presentar fenómenos motores transitorios (*limb shaking* o *limb shaking isquémico*).

A pesar de que cada vez con mayor asiduidad encontramos pacientes epilépticos mayores, este segmento de edad está muy poco representado en los ensayos clínicos que han llevado a la aprobación de los distintos fármacos antiepilépticos. La elevada comorbilidad, la frecuencia de la polifarmacia, el mayor riesgo de efectos secundarios y de mortalidad por causas intercurrentes en estos pacientes son, entre otras, las causas de su exclusión casi sistemática de los ensayos clínicos (5).

Es relativamente habitual que una primera crisis en un paciente no sea realmente “la primera”. La expresión clínica poco alarmante de ciertas crisis epilépticas conlleva, con frecuencia, a un reconocimiento tardío. Las crisis parciales simples suelen reconocerse bien cuando tienen un componente motor evidente, pero pueden pasar inadvertidas cuando la semiología es diferente. Un estudio realizado en Francia (6) evidenció que cuando los pacientes tenían exclusivamente crisis parciales simples o complejas, el diagnóstico se realizaba tardíamente en unas tres cuartas partes de los casos. En un trabajo similar llevado a cabo en el Reino Unido por Sander, el 22% de los pacientes había sufrido más de dos crisis epilépticas cuando acudió a su médico de Atención Primaria.

En cuanto al riesgo de recurrencia, los estudios disponibles son muy heterogéneos. Globalmente, considerando todo tipo de crisis y grupos de edad, la posibilidad de recurrencia de la primera crisis es del 40% a 2 años. Este porcentaje aumenta hasta el 65% si se trata de crisis sintomáticas no agudas que se asocian a anomalías en el EEG. Cuando nos centramos en población anciana, las cifras ascienden hasta el 75-90% en mayores de 60 años (1). En todos los trabajos, los principales factores asociados a recurrencia de crisis son la existencia de crisis focales, anomalías en la neuroimagen, mayor edad y alteraciones en el EEG. Por este motivo, la mayoría de las crisis no provocadas tienden a recurrir en el

anciano. Otro factor a considerar es que existe una mayor morbilidad por crisis en el anciano, especialmente si son convulsivas o producen caídas.

Los conceptos y terminología de clasificación de las convulsiones y epilepsia, hasta hace poco, se basaban en las ideas desarrolladas hace casi un siglo. Al objeto de actualizar y armonizar conocimientos y terminología con los principales avances de los últimos años y las investigaciones que están revolucionando nuestra comprensión y el tratamiento de las epilepsias, se hizo necesario romper con el vocabulario más antiguo y proponer una nueva revisión terminológica y clasificación de las distintas formas de epilepsia y convulsiones. La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) hizo recomendaciones específicas para avanzar en este proceso y para asegurar que en la clasificación se refleje el mejor conocimiento, que no sea arbitraria y que sirva al propósito de mejorar la práctica clínica, así como la investigación. Las recomendaciones incluyen nuevos términos y conceptos para los tipos y la etiología, así como el abandono de la estructura de clasificación de 1989 y su sustitución con un enfoque multidimensional y flexible (7-9).

En el siguiente capítulo de esta guía se presenta una profusa descripción de estos nuevos términos y conceptos, por lo que se remite al lector a su consulta.

■ EPIDEMIOLOGÍA

La cifra de prevalencia de epilepsia en población general oscila, según los diferentes estudios, entre el 0,5 y el 1%, si bien existen dos periodos de la vida en los que aparecen repuntes de mayor frecuencia (infancia y vejez). De estos dos picos, el más importante, numéricamente, es el que corresponde a la epilepsia en ancianos. Resulta paradójico que, como hemos indicado más arriba, siendo mucho más prevalente se infradiagnostique en el anciano.

Hauser et al. (10) comunican que hacia los 70 años de edad la incidencia de epilepsia es casi el doble que la de los niños, y hacia los 80 años es más de tres veces superior que la frecuencia en los niños. Según Hauser, la incidencia a los 50 años es de ~28/100.000/año, la incidencia a los 60 años es de ~40/100.000/año y la incidencia a los 75 años es de 139/100.000/año. De forma similar, la prevalencia de epilepsia es del 1% en individuos mayores de 60 años, alcanzando el 1,5% en mayores de 75 años (11, 12), y sigue aumentando con la edad. La mayor prevalencia se observa en los ancianos mayores de 85 años. En algunos grupos de individuos de alto riesgo, como ancianos ingresados en residencias, la prevalencia de epilepsia se sitúa entre el 5 y el 9,2% (12). La prevalencia media en población mayor de 65 años y residente en la comunidad mayor se sitúa en torno al 1,8% (13).

En cuanto a lo que ocurre al ingreso en una residencia, la mayoría de los estudios muestran que un 7-8% de los pacientes tiene diagnóstico de epilepsia/convulsiones en ese momento y más de un 80% de ellos recibe tratamiento antiepiléptico (14). En el ámbito institucional, la presencia de epilepsia/convulsiones es doce veces mayor que en las personas mayores que viven en la comunidad, y en la asociación a comorbilidades, como cabría esperar, están muy por encima las que tienen que ver con enfermedades vasculocerebrales (hipertensión un 65%, AVC un 19%) (15).

El 25% de nuevos casos de epilepsia se diagnostica en pacientes mayores de 60-65 años y el 70% de las crisis son de inicio focal. Un tercio de los casos de crisis sintomáticas agudas se presentan como estado epiléptico (4).

En la tercera parte de los casos, aproximadamente, la etiología es desconocida. La etiología conocida más frecuente, casi en la mitad de los casos, es la patología vascular cerebral. Predominan las crisis sintomáticas agudas (enfermedad cerebrovascular aguda, trastornos metabólicos, fármacos o trauma craneal) sobre las sintomáticas remotas.

Para subrayar la frecuencia de epilepsia en los ancianos, los estudios muestran que la tasa de recurrencia oscila entre el 40 y más del 90% después de la primera crisis, si las crisis no se tratan (16). Sin embargo, como

destaca un artículo de N. Collins (17), todas estas cifras son probablemente conservadoras, dado que el infradiagnóstico y el diagnóstico erróneo de las crisis son habituales entre los ancianos.

Nada da idea de la vejez prematura de un hombre hecho y derecho como su sumisión incondicional a la juventud de los otros.

Gregorio Marañón y Posadillo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 62(Suppl. 2):S24-9.
2. Pryor FM, Ramsay RE, Rowan AJ. Epilepsy in older adults: update from VA Cooperative Study n.º 428. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl. 7):165-6.
3. Fuertes de Gilbert Rivera B, López Gutiérrez R, Gil Gregorio P. Epilepsia. En: Tratado de Geriatría para residentes. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología 2006; 50:519-30.
4. Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Sociedad Española de Neurología 2008.
5. Poza-Aldea JJ. Epilepsia en ancianos. *Rev Neurol* 2006; 42:42-6.
6. Jallon P, Loisseau P, Loisseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie. *Epilepsia* 2001 Apr; 42(4):464-75.
7. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46:470-2.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Bruchhalter 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.
9. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011; 52:1.058-62.
10. Hauser WA. Epidemiology of seizures in the elderly. In: Rowan AJ, Ramsay RE. *Seizures and Epilepsy in the Elderly*. Butterworth-Heinemann, 1997; 7-20.
11. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4):245-53.
12. Garrard J, Cloyd JC, Gross C, Hardie N, Thomas LW, Lackner TE, Graves GM, Leppik IE. Factors associated with antiepileptic drug use among nursing home elderly. *J of Geriatrics Medical Sciences* 2000; 55:384-92.
13. Pugh MJV, et al. Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. *J Am Geriatr Soc* 2003; 52:417-22.
14. Leppik I. Epilepsy. In: Hazzard's Geriatric Medicine & Gerontology, Sixth Edition. Eds: Jeffrey B. Halter et al. New York, NY: McGraw-Hill Inc, 2009; 69:841-8.
15. Eberly PI; Leppik co-PI funded CDC. Updates of American Epilepsy Foundation. 2011.
16. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy en elderly people. *Lancet* 2000; 22, vol. 355(9213):1.441-6.
17. Collins NS, Shapiro RA, Ramsay RE. Eldeers with epilepsy. *Med Clin N Am* 2006; 90(5):945-66.

EPILEPSIA EN EL ANCIANO: ETIOPATOGENIA. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE CRISIS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

■ INTRODUCCIÓN

Las epilepsias del anciano incluyen aquellas que se iniciaron en una edad más temprana y continúan durante la edad avanzada y las que debutan en la población geriátrica. Las etiologías más probables difieren en ambas situaciones, pero se comparten los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la aparición de crisis recurrentes. En el anciano, las manifestaciones clínicas son con frecuencia atípicas, y en ocasiones sutiles, lo cual plantea dificultades en su reconocimiento y en el diagnóstico (1). Como en otras edades, el diagnóstico de epilepsia en el anciano se basa en la historia detallada, la entrevista de los testigos y la exploración neurológica, apoyado con electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética (RM) cerebral (2). Además, el uso de monitorización vídeo-EEG se extiende, y permite en muchas ocasiones identificar episodios que no se había sospechado que fuesen crisis, establecer el diagnóstico del tipo de crisis y detectar crisis sutiles que no eran identificadas por el paciente ni sus acompañantes (3).

■ PATOGENIA

La *epileptogénesis* es el proceso mediante el cual un grupo de neuronas de la corteza cerebral desarrolla una excitabilidad exagerada y alcanza un estado en el que pueden producir crisis epilépticas de forma espontánea (4). En la fisiopatología de las epilepsias están involucrados dos tipos de fenómenos: el *inicio* de descargas repetitivas anómalas por un grupo de neuronas y la *propagación* de estas descargas a otras neuronas vecinas y distantes. La epileptogenicidad está causada por alteraciones en poblaciones neuronales que dan lugar a disminución de sus propiedades inhibitoras o aumento de las excitadoras. Las alteraciones en el equilibrio entre excitación e inhibición en gran parte tiene relación con factores genéticos, que puede dar lugar a alteraciones en la estructura de receptores y canales iónicos y alteraciones de la organización neuronal (displasias corticales y trastornos de la migración neuronal). Se supone que aproximadamente 150 genes influyen en la excitabilidad neuronal, y en la mayoría de las situaciones cada paciente desarrolla epilepsia de

un tipo o severidad en función de la acción combinada de varios genes. Sobre estos factores pueden incidir alteraciones adquiridas, principalmente lesiones estructurales, que en el anciano tienen relación principalmente con enfermedad cerebrovascular y enfermedades degenerativas. Además, las epilepsias adquiridas en edades tempranas, por tratarse de procesos crónicos, siguen expresándose con frecuencia en el anciano.

ETIOLOGÍA DE LAS CRISIS Y LAS EPILEPSIAS

Las causas más comunes de la epilepsia varían en función de la edad. En el anciano son frecuentes las *crisis sintomáticas agudas*, en relación con una afectación aguda del sistema nervioso central (SNC). Las causas más comunes son trastornos metabólicos, toxicidad por medicación, accidente cerebral vascular y traumatismo craneoencefálico. Las crisis que ocurren durante un proceso agudo suelen ser autolimitadas, por lo que no precisan tratamiento crónico. Por el contrario, se considera que se trata de *epilepsia* cuando se presentan crisis recurrentes y existe un trastorno neurológico persistente. Aquellas que se inician en edades más tempranas son frecuentemente *idiopáticas*, relacionadas en gran medida con factores genéticos, mientras que en el anciano predominan las *epilepsias sintomáticas*, secundarias a lesiones crónicas, que pueden ser estáticas (enfermedad

cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico) o progresivas (tumores del SNC, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal) (tabla 1). La causa más probable de epilepsia de inicio en el anciano es la enfermedad vascular cerebral (5), seguida por tumores, traumatismos, trastornos tóxico-metabólicos, infecciones, enfermedades degenerativas y causas desconocidas. Los tumores y las infecciones del SNC son causa de epilepsia a cualquier edad, si bien los tumores malignos son más frecuentes después de los 30 años. Las infecciones endémicas, como la cisticercosis, son causas frecuentes a cualquier edad en algunas regiones del mundo. La epilepsia es una enfermedad multifactorial, y para cualquier etiología la predisposición genética es un factor determinante en la aparición de crisis (6).

Epilepsias idiopáticas y criptogénicas: las epilepsias sin causa determinada (idiopáticas y criptogénicas) representan el 38% de las epilepsias en el anciano (7) (tabla 2). Se determina que la epilepsia es *idiopática* cuando se supone que existe una base genética, y *criptogénica* o *probablemente sintomática* cuando se asume que debe existir una lesión focal cortical subyacente, aunque esta no haya sido identificada. En ancianos, la ausencia de una lesión que explique las crisis lleva a deducir habitualmente que se trata de una epilepsia secundaria a enfermedad cerebrovascular, si bien con el uso de RM es generalmente posible identificar la gran mayoría de

**TABLA 1. ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES DE LAS CRISIS
 EPILÉPTICAS**

Etiología	Proporción (%)	Comentarios
Criptogénica/idiopática	61	38% en mayores de 60 años.
Enfermedad cerebrovascular	15	49% en mayores de 60 años.
Alcoholismo	6	27% entre 30 y 40 años.
Tumor cerebral	6	19% entre 50 y 60 años. 11% en mayores de 60 años.
Traumatismo craneal	3	
Infección del SNC	2	
Otras causas	7	Incluida enfermedad de Alzheimer.

**TABLA 2. FÁRMACOS MÁS COMUNES QUE PUEDEN CAUSAR
 CRISIS EPILÉPTICAS**

Antidepresivos: tricíclicos (especialmente amitriptilina e imipramina), inhibidores de la monoaminoxidasa, mianserina, bupropión, maprotilina, atomoxetina, fluoxetina, litio.
Antipsicóticos: clorpromacina, promacina, triflupromacina, haloperidol, pipericiazina, piperidina, clozapina.
Psicoestimulantes: anfetaminas, doxapram, fenilpropanolamina, metilxantinas.
Anestésicos: ketamina, halotano, propofol, metohexital.
Antiarrítmicos: mexiletina, tocainamida, lidocaína y procainamida, especialmente por vía intravenosa.
Opiáceos: meperidina, norpetidina, propoxifeno.
Antimicrobianos: penicilina (sobre todo intravenosa o intratecal), imipenem, ácido nalidíxico, ciprofloxacino, isoniazida (especialmente en acetiladores lentos), cloroquina, pirimetamina.
Antineoplásicos: clorambucil, busulfán, metotrexato, citarabina, vincristina, cisplatino.
Inmunosupresores: ciclosporina, corticosteroides en dosis altas, azatioprina.
Contrastes radiológicos: derivados de meglumina, metrizamida.

las lesiones isquémicas crónicas. En estos pacientes es aconsejable buscar patología cardiovascular causante de infarto cerebral. Las epilepsias *sintomáticas*, aquellas en las cuales la etiología ha sido determinada, pueden ser secundarias a cualquier patología de la corteza cerebral. La determinación de la etiología tiene importancia para seleccionar el tratamiento adecuado y aproximarnos al pronóstico, pues en algunas causas (p. ej.: enfermedad cerebrovascular de origen isquémico, infarto venoso) la probabilidad de control de crisis es mayor que en otras (p. ej.: hemorragia cerebral, demencia frontotemporal).

Enfermedad vascular cerebral: causa el 35% de las epilepsias en mayores de 50 años (8). Hasta el 10% de los pacientes con infarto cerebral presentan crisis sintomáticas agudas en el momento del infarto y el 3-4% de los enfermos que han sufrido un infarto cerebral desarrollan epilepsia (9). El riesgo de epilepsia es superior (25%) tras hemorragia cerebral. Las crisis precoces, que aparecen en las primeras 2 semanas, pueden empeorar el pronóstico del ictus (10). Generalmente son crisis parciales simples o complejas y secundariamente generalizadas, que en algunos casos evolucionan a *status epilepticus*. Las *crisis tardías* aparecen después de las 2 semanas, se relacionan con irritación cortical por hemosiderina y formación de tejido cicatricial gliótico. Estos cambios son más frecuentes en los infartos hemorrágicos

y en los embólicos. Las crisis tardías se asocian con un riesgo superior de padecer epilepsia que las crisis precoces, y las lesiones corticales causan epilepsia con más frecuencia que las de la sustancia blanca. La evolución de la epilepsia tras un infarto trombótico suele ser relativamente benigna, controlándose habitualmente con medicación y siendo posible suspender el tratamiento en muchas ocasiones. El pronóstico tras hemorragia e infarto embólico es más variable. La hemorragia subaracnoidea se asocia a crisis en el 8 a 24% de los casos, siendo estas un factor de mal pronóstico (11).

Traumatismo craneoencefálico: constituye el 20% de las epilepsias del adulto. La incidencia de crisis en el adulto tras un traumatismo craneal cerrado alcanza hasta el 5,1%. La mayoría de las crisis (80%) aparecen en los 2 años siguientes al traumatismo. En función del momento de su aparición se distinguen dos situaciones clínicas. Las crisis agudas, que ocurren en los *primeros minutos* después del traumatismo, suelen ser generalizadas tónico-clónicas (GTC) y se observan en el 1% de los casos, desarrollando epilepsia solamente el 3% de ellos. Cuando aparecen crisis después del *primer día* del traumatismo, estas tienen relación con la presencia de edema, hemorragia y cambios estructurales tardíos, por lo que evolucionan a epilepsia con más frecuencia. Son factores de riesgo de desarrollar epilepsia postraumática la

alteración de conciencia o amnesia de más de 24 horas de duración y la presencia de contusión o hemorragia cerebral (12).

Tumores del sistema nervioso central y síndromes paraneoplásicos: la epilepsia asociada a neoplasias cerebrales es más frecuente entre los 20 y los 60 años (13). A partir de los 60 años los tumores más frecuentes son meningioma, glioblastoma multiforme y lesiones metastásicas. Hasta el 70% de pacientes con tumores intracraniales presentan crisis, siendo la manifestación inicial en el 20%. El pronóstico de la epilepsia tiene relación con el tipo de tumor y su localización. Las encefalitis paraneoplásicas habitualmente cursan con cuadros agudos asociados con crisis severas con una elevada recurrencia o *status epilepticus* y lesiones destructivas en el sistema nervioso central, generalmente afectando al sistema límbico y la ínsula (14). Las encefalitis secundarias a anticuerpos anti-LGI1 son especialmente frecuentes en el anciano; el cuadro suele iniciarse con contracciones involuntarias de extremidades superiores y musculatura facial, muy frecuentes y breves. Pocos días o semanas después puede aparecer un cuadro confusional (15). Si bien están relacionados con mecanismos autoinmunes, como las encefalitis paraneoplásicas, en este tipo es frecuente la ausencia de una neoplasia subyacente.

Enfermedades infecciosas: las infecciones del sistema nervioso central causan el 3% de las crisis y epilepsias;

el 10% de las meningitis bacterianas cursan con crisis agudas y hasta el 3% desarrollan epilepsia. Los abscesos cerebrales, principalmente los de localización frontal y temporal, cursan con crisis hasta en el 70% de los casos. Entre el 10 y el 25% de los que sobreviven a una encefalitis herpética desarrollan epilepsia, siendo más frecuente en aquellos que presentaron crisis en el momento agudo. El riesgo de crisis varía según el tipo de infección. El riesgo aumenta 16 veces en los casos de encefalitis viral, 4 veces en las meningitis bacterianas y 2 veces en las meningitis asépticas. La mayoría aparecen en los 5 años siguientes a la infección. La cisticercosis es una de las causas más frecuente de crisis en países en desarrollo, y debido a la inmigración procedente de áreas endémicas, vuelve a ser más frecuente en España (16).

Malformaciones vasculares: las malformaciones arteriovenosas, angiomas cavernosos y aneurismas pueden ocasionar crisis por irritación de la corteza adyacente debido al depósito de hemosiderina, o por compresión directa. Aparecen crisis en el 40% de las malformaciones vasculares, siendo estas una de las formas de presentación más frecuente (17). Los *angiomas cavernosos* o *cavernomas* son menos habituales que las malformaciones arteriovenosas, pero sin embargo son más frecuentes en los pacientes con epilepsia y pueden debutar en el anciano. Las crisis epilépticas son la manifestación clínica más

frecuente de los cavernomas, y no suelen tener relación con el sangrado agudo, sino con el depósito crónico de hemosiderina. Su aspecto típico en la RM está condicionado por la sucesión de microhemorragias en diferentes estadios, lo cual confiere un centro heterogéneo (hipo e hiperintenso).

Alteraciones metabólicas y del equilibrio hidroelectrolítico: son responsables del 10-15% de las crisis agudas del adulto y la frecuencia aumenta de forma proporcional con la edad (18). El 19% de las *hiperglucemias no acidóticas* (coma hiperosmolar) en pacientes diabéticos cursan con crisis parciales motoras y epilepsia parcial continua (*status focal*). La *hipoglucemia* puede originar crisis parciales o generalizadas en el 7% de los casos. La *hiponatremia* suele manifestarse en sus formas iniciales como confusión que progresa hasta coma, y las crisis (focales y generalizadas) suelen aparecer cuando la concentración de sodio es < 115 mEq/l. En la *hipernatremia* aparecen manifestaciones neurológicas, incluyendo crisis, hasta en el 50% de los pacientes, generalmente a partir de niveles de sodio > 160 mEq/l. En la *hipocalcemia*, con niveles de calcio < 6 mg/dl, las manifestaciones más habituales son alteraciones del nivel de conciencia y crisis, que ocurren hasta en el 25% de los casos y suelen ser generalizadas. La *hipomagnesemia* puede producir crisis multifocales y generalizadas a partir de niveles $< 0,8$ mEq/l. Las *porfirias*

del grupo hepático pueden cursar con crisis GTC, fundamentalmente durante los ataques agudos y, más raramente, entre estos (19).

Tóxicos y medicamentos: el etilismo crónico causa del 10 al 25% de las crisis sintomáticas del adulto, estas pueden aparecer durante la intoxicación aguda, tras la supresión del alcohol y en el curso del etilismo crónico. Dos de cada tres casos tienen relación con la supresión del alcohol, aparecen generalmente después de 18 a 48 horas de abstinencia. El 6% tiene crisis múltiples y el 3% *status epilepticus* (20). Deben buscarse otras patologías asociadas que también pueden cursar con crisis, que con frecuencia se asocian al alcoholismo, y algunas de las cuales requieren tratamiento específico, como por ejemplo alteraciones metabólicas, hematoma subdural y enfermedad cerebrovascular. Otros *tóxicos* son responsables del 5% de las crisis sintomáticas. Numerosos *medicamentos*, muchos de ellos de uso común en el anciano, pueden dar lugar a crisis (tabla 2), la mayoría de ellos en relación con dosis altas o intoxicación aguda; en algunas ocasiones (p. ej.: las teofilinas) las crisis pueden ser el único síntoma de toxicidad por el fármaco. La *supresión de fármacos* depresores del sistema nervioso central (benzodiazepinas y barbitúricos) es otra causa frecuente de crisis a partir de la edad adulta.

Otras causas: las crisis aparecen en el 15% de los pacientes con *enfermedad de Alzheimer*, sobre todo en etapas tar-

días, estas suelen ser leves, pero empeoran la funcionalidad del enfermo. En la *enfermedad de Creutzfeldt-Jacob* las crisis pueden ser el motivo de la primera consulta o aparecer a lo largo de la enfermedad, siendo frecuentes las mioclonías refractarias al tratamiento e inducidas por estímulos externos. Las crisis también pueden presentarse en la *demencia con cuerpos de Lewy*. La aparición de crisis en estas enfermedades en general se asocia con una elevada tasa de recurrencia, por lo que es aconsejable el tratamiento anti-epiléptico. Las crisis también pueden aparecer en *enfermedades infrecuentes*, como enfermedad de Whipple, enfermedad de Wilson, vasculitis sistémicas y vasculitis aislada del sistema nervioso central.

Algunos sujetos previamente sanos pero con *bajo umbral epileptógeno* pueden presentar crisis en situaciones de estrés, falta de sueño, luz intermitente, estímulos visuales continuos, enfermedades infecciosas sistémicas y cuadros febriles inespecíficos. Aunque esta susceptibilidad suele expresarse en la infancia o la adolescencia, en algunos individuos puede hacerlo en la edad adulta y hasta en el anciano.

Status epilepticus: el estado de mal convulsivo o *status epilepticus* es más frecuente en ancianos que en sujetos jóvenes, presentándose en el 17,6% de las epilepsias causadas por accidente cerebrovascular (21). Una de cada tres crisis sintomáticas agudas de la edad avanzada se presenta como un *status*. La mortalidad depende en gran

medida de la edad, alcanzando el 50% en los pacientes mayores de 80 años.

■ CLASIFICACIONES DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LAS EPILEPSIAS

Para la sistematización clínica de la enfermedad, la *International League Against Epilepsy* (ILAE) ha desarrollado dos clasificaciones: la *clasificación de crisis epilépticas* (22) y la *clasificación de epilepsias y síndromes epilépticos* (23). La clasificación de las crisis permite analizar las crisis como síntoma, con el objeto de utilizarlo para identificar el síndrome epiléptico. La clasificación de epilepsias y síndromes utiliza los tipos de crisis, junto con otros aspectos de la historia clínica (edad de aparición, historia familiar, hallazgos de la exploración neurológica y de la RM, respuesta al tratamiento y alteraciones sistémicas asociadas) para identificar síndromes y enfermedades. La identificación de enfermedades y síndromes permite precisar el pronóstico, seleccionar el tratamiento más idóneo y buscar la etiología más probable. Estas dos clasificaciones han sido revisadas en años recientes (24, 25) y se han propuesto modificaciones.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

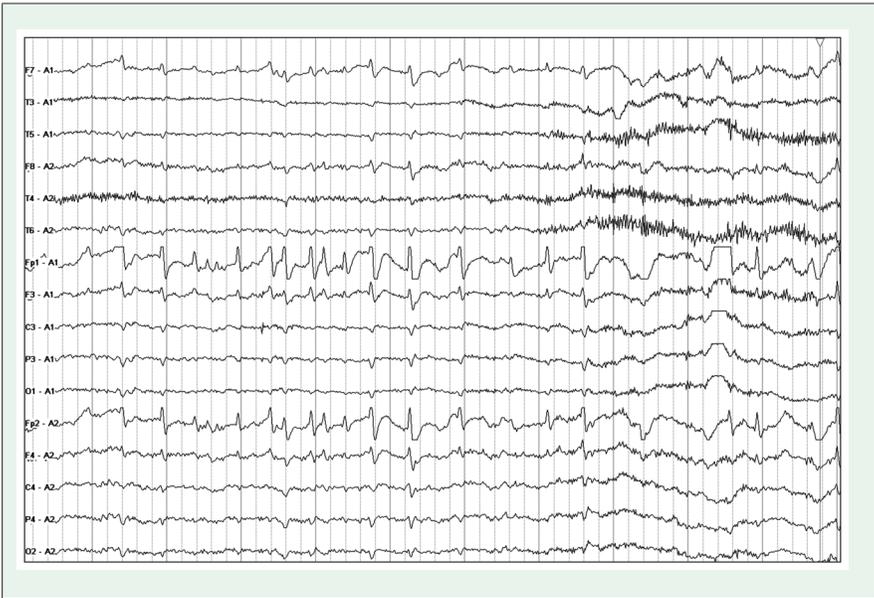
Según el origen de la descarga epiléptica, las crisis se dividen en *crisis parciales o focales* y *crisis generalizadas*.

Crisis parciales o focales: son el tipo de crisis más frecuentes de inicio en el anciano. Tienen un origen circunscrito a una región de la corteza cerebral en un hemisferio. Según la zona y la extensión de la corteza que se activa, las manifestaciones clínicas varían, agrupándose las crisis de acuerdo con dos criterios: si consideramos la localización de la región cerebral en la que se originan, se dividen en crisis de origen *temporal, frontal, occipital, parietal* o de *localización indeterminada* cuando no se puede precisar la zona de inicio. Dependiendo de que exista o no alteración de la conciencia se diferencian crisis parciales simples cuando no se asocian con alteración de la conciencia y crisis parciales complejas cuando se acompañan de amnesia transitoria. En función de dónde se originan, las crisis pueden manifestarse con movimientos involuntarios tónicos o clónicos, más o menos repetitivos, afectando a las extremidades o hemicara (crisis parciales motoras), alteraciones somatostésicas (auditivas, visuales, táctiles, olfatorias y gustativas), sensaciones subjetivas psíquicas (como sensaciones de familiaridad, angustia o miedo) y alteraciones autonómicas (taquicardia, hiperhidrosis, aumento del peristaltismo intestinal, midriasis). La amnesia anterógrada transitoria es una de las manifestaciones más comunes de las crisis parciales complejas, además suele haber disfasia

(aunque en las crisis del hemisferio no dominante puede mantenerse el lenguaje preservado y ser capaces de responder de forma automática), mirada ausente, automatismos orales o manuales. Las crisis parciales complejas se inician con frecuencia como una crisis parcial simple, llamada en este contexto “*aura*” si la sintomatología es subjetiva. Las crisis parciales simples y complejas pueden eventualmente propagarse y activar la corteza cerebral de ambos hemisferios, expresándose como una crisis secundariamente generalizada. Habitualmente esta generalización da lugar a actividad tónico-clónica bilateral. Debido a esta posibilidad, en las epilepsias que se inician en el anciano, solemos considerar que el inicio de las crisis es focal, incluso cuando no hay evidencia de un aura. El EEG intercrítico puede revelar actividad epileptiforme (puntas) y lentificación focal (figura 1), si bien puede ser normal, especialmente en el anciano.

Crisis generalizadas primarias: la descarga inicial afecta simultáneamente a ambos hemisferios y, por lo tanto, se asocia con alteración de la conciencia desde el inicio. Existen varios tipos de crisis generalizadas, con semiología diversa: crisis generalizadas tónico-clónicas (GTC), mio-clónicas, tónicas, atónicas, ausencias típicas y ausencias atípicas. En la mayoría de los casos estas crisis se inician antes de alcanzar la edad geriátrica.

FIGURA 1. EPILEPSIA FOCAL: PUNTA FOCAL LOCALIZADA EN LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO (FP1)



CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS

En esta clasificación se definen dos grupos de epilepsias: *epilepsias generalizadas* y *epilepsias focales o parciales*, según que el tipo de crisis predominante sea generalizada o parcial. Es importante realizar esta distinción porque tanto el pronóstico, la respuesta a los fármacos antiepilépticos y las etiologías más frecuentes en cada grupo son diferentes. Dentro de cada subgrupo de la clasificación (generalizado o parcial) se pueden diferenciar tres tipos de epilepsias según la etiología:

Epilepsias idiopáticas: son aquellas de etiología desconocida y en las que se supone una causa genética. Las crisis suelen iniciarse en la infancia y la adolescencia, aunque pueden aparecer en la edad adulta y aunque es raro, también en el anciano. Los pacientes tienen una exploración neurológica normal, la respuesta al tratamiento suele ser favorable.

Epilepsias sintomáticas: están causadas por patología cerebral extensa que puede identificarse o no mediante estudios de imagen cerebral, la exploración neurológica puede ser anormal, se asocian con discapacidad intelectual y el pronóstico es peor que en el grupo

anterior. Este grupo puede incluir epilepsias generalizadas y focales, se inician en la infancia y pueden evolucionar a epilepsias focales en la edad adulta. Por este motivo, con los años la mayoría de estos enfermos muestran rasgos de epilepsia focal.

Epilepsias criptogénicas o probablemente sintomáticas: suelen presentar rasgos focales, por lo que se supone que deben ser sintomáticas, pero en ellas no se puede identificar una lesión con resonancia magnética cerebral. Se han descrito también varias epilepsias focales de origen genético, por lo que su distinción de las epilepsias idiopáticas es relativamente artificial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EPILEPSIAS FOCALES SINTOMÁTICAS Y PROBABLEMENTE SINTOMÁTICAS

Representan el 70% de las epilepsias y más del 90% cuando el inicio es en la edad adulta y en el anciano. La semiología de las crisis, las manifestaciones intercríticas y la etiología tienen relación con la localización.

Epilepsia del lóbulo temporal: las crisis temporales presentan sintomatología relativamente característica que permite diferenciarlas de las extratemporales. Son habituales las crisis parciales simples y complejas, y menos comunes las secundariamente generalizadas. Se distinguen dos tipos de epilepsia temporal:

- **Epilepsia temporal medial, límbica o amigdalohipocampal:** la mayoría de las veces está causada por el síndrome de *esclerosis temporal medial* o *esclerosis del hipocampo*. Clínicamente se caracteriza por un antecedente de lesión cerebral precoz (generalmente crisis febriles complicadas en la infancia), seguida de un período de varios años sin crisis y, a partir de la adolescencia, la aparición de crisis parciales complejas y secundariamente generalizadas (26). Los pacientes suelen presentar alteraciones de memoria específica (verbal o visuoespacial), que al alcanzar la edad adulta y en el anciano pueden ser graves, si bien no muestran un perfil progresivo como en la enfermedad de Alzheimer. La RM suele poner de manifiesto alteraciones en la formación del hipocampo (atrofia, aumento de la señal y alteración de la estructura interna).
- **Epilepsia temporal lateral o neocortical:** se caracterizan por crisis parciales simples que cursan con ilusiones, alucinaciones auditivas o disfasia. Estas manifestaciones indican que la descarga afecta al neocórtex temporal. En el anciano suelen tener relación con lesiones estructurales y pueden cursar con episodios de afasia transitoria, que se deben diferenciar de accidentes isquémicos transitorios.

Epilepsias del lóbulo frontal: presentan sintomatología muy variada. Las que afectan la corteza motora

primaria cursan con crisis tónicas o clónicas, focales (afectando un hemisferio o una extremidad) o generalizadas. En otras regiones de los lóbulos frontales se caracterizan por movimientos amplios y automatismos violentos, que con frecuencia afectan a miembros inferiores (pedaleo, patadas) (27). El paciente suele adoptar postura tónica asimétrica, son frecuentes la versión oculocefálica y las vocalizaciones. El periodo poscrítico es muy breve. La generalización secundaria y el *status epilepticus* son más frecuentes que en la epilepsia temporal. Con frecuencia el EEG intercrítico es normal, otras veces muestra lentificación frontal y actividad epileptiforme focal o generalizada (28). Debido a sus manifestaciones abigarradas y la frecuente normalidad del EEG pueden confundirse con trastornos psicógenos, trastornos del sueño y distonías (29).

Epilepsias de los lóbulos occipital y parietal: son síntomas indicativos de activación de la corteza *occipital* las alucinaciones visuales simples, generalmente con formas geométricas y colorido, que se extienden progresivamente en un campo visual conforme la crisis se propaga. En otras ocasiones presentan alteraciones de la percepción visual, amaurosis, visión borrosa, alucinaciones complejas (escenas con personas, animales y objetos) (30) y los fenómenos oculomotores (versión ocular, nistagmus y parpadeo). Los síntomas más comunes que orientan a un inicio en la

corteza *parietal* son las disestesias en hemisferio contralateral, dolor, alteraciones de la coordinación y alteraciones de la percepción del propio cuerpo (31). Tras los síntomas iniciales, la propagación de la descarga hacia regiones anteriores hace que la semiología final sea similar a la de las crisis temporales y frontales.

Epilepsia focal de localización indeterminada: cuando la semiología de las crisis, la exploración y las pruebas complementarias sugieren que se trata de una epilepsia focal pero no es posible determinar la localización, se clasifican como epilepsias focales de localización indeterminada.

Epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow): se trata de epilepsias en las cuales los hallazgos del EEG y las características clínicas revelan crisis focales, generalmente simples, prolongadas durante horas y días. Se trata de una entidad infrecuente, que en la población geriátrica se ha relacionado con lesiones vasculares, tumores malignos del SNC (glioblastoma multiforme, metástasis) y radionecrosis.

EPILEPSIAS GENERALIZADAS

Aparecen principalmente durante la infancia y la adolescencia, y por su naturaleza crónica persiste al llegar a edades avanzadas. El inicio en la edad geriátrica, aunque descrito, es infrecuente (32). El EEG muestra descargas de punta-onda generalizada (figura 2). Su diferenciación

FIGURA 2. EPILEPSIA GENERALIZADA IDIOPÁTICA: DESCARGA DE PUNTA-ONDA GENERALIZADA A 3 HZ



entre formas idiopáticas y sintomáticas tiene utilidad práctica para determinar la necesidad de efectuar estudios más o menos exhaustivos en la determinación de la etiología y establecer el pronóstico.

Epilepsias generalizadas idiopáticas: tienen un origen genético, la exploración neurológica y el desarrollo psicomotor son normales y no se asocian con lesión estructural cerebral. La evolución es frecuentemente favorable; en la mayor parte de los casos se controlan con medicación y en algunos casos desaparecen en la edad adulta, pero pueden volver a aparecer años después (32).

Se incluyen en ese grupo varios tipos de epilepsia:

- **Epilepsias de ausencias:** suelen iniciarse entre los 3 y 17 años, pero se describen casos con inicio en cualquier edad. Presentan crisis de ausencia típica (desconexión breve con recuperación completa inmediatamente), que se desencadenan fácilmente con la hiperventilación (33). El 40% también presentan crisis tónico-clónicas generalizadas. Las ausencias suelen desaparecer o mejorar en la edad adulta y las crisis tónico-clónicas pueden persistir, aunque se suelen controlar con la medicación (34, 35).

• **Epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz):** se trata de uno de los síndromes más comunes, representando hasta el 10% de todas las epilepsias y con frecuencia persiste en el anciano. El inicio suele ser entre los 12 y los 18 años, con crisis mioclónicas que son más frecuentes al despertar. El 90% de los enfermos presentan crisis generalizadas tónico-clónicas. La falta de sueño y el consumo excesivo de alcohol son factores precipitantes de las crisis. Las crisis (36) también pueden ocurrir en respuesta a luz intermitente. El tratamiento suele ser eficaz, pero las recaídas al abandonarlo son frecuentes. La historia familiar de epilepsia es frecuente, con patrones sugerentes de que se trata de una epilepsia poligénica con herencia multifactorial (37).

Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas (epilepsia con crisis de “gran mal” al despertar): puede ser difícil de diferenciar de otras epilepsias generalizadas e incluso focales frontales (38). Se inicia al final de la primera década o en el principio de la segunda, cursando con crisis GTC al despertar y en periodos de relajación en otros momentos del día. La falta de sueño y el consumo excesivo de alcohol facilitan la aparición de crisis. El EEG muestra descargas de punta-onda generalizadas.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de epilepsia: el diagnóstico de epilepsia se basa prin-

cialmente en los datos obtenidos en la *historia clínica*. Los exámenes complementarios (EEG y RM) pueden apoyar el diagnóstico cuando muestran alteraciones típicas, pero con frecuencia son normales. La presencia de alteraciones en estas pruebas facilita la clasificación del tipo de crisis y el síndrome epiléptico. Además permiten identificar las causas, especialmente la RM cerebral, que debe realizarse en todos los pacientes con inicio de crisis en la edad adulta. También debe efectuarse analítica completa, con el fin de identificar trastornos metabólicos o sistémicos responsables de las crisis o que influyan en su control o la selección del fármaco antiepiléptico que debe utilizarse en su tratamiento. En los casos cuyo diagnóstico es incierto, cuando las crisis no responden al tratamiento, cuando hay dudas sobre el tipo de crisis y si se sospechan crisis sutiles, la *monitorización prolongada mediante video-EEG* permite afianzar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial: entre el 15 y el 30% de los pacientes diagnosticados de epilepsia presentan *crisis no epilépticas*, siendo las más frecuentes las de *origen psicógeno*. El diagnóstico correcto es fundamental, ya que la demora en instaurar tratamiento psiquiátrico adecuado puede tener repercusiones graves. Los ancianos sufren este tipo de episodios con una frecuencia inferior a adolescentes y adultos jóvenes, pero su

incidencia es aun así elevada y debe considerarse en el diagnóstico diferencial. En este grupo de pacientes hay una mayor incidencia de experiencias traumáticas (a menudo en relación con procesos médicos graves), además de negligencia, acoso y abuso. Es frecuente que se asocien otros trastornos psiquiátricos, como trastornos disociativos, de personalidad y de ansiedad generalizada. Algunas características clínicas pueden sugerir la presencia de crisis psicógenas, como la duración prolongada de los episodios, la ausencia de cambios autonómicos (taquicardia, midriasis, cambio del patrón respiratorio), las convulsiones desproporcionadas con movimientos fuera de fase y el cierre ocular durante la actividad convulsiva (39). Para el diagnóstico es fundamental la monitorización vídeo-EEG, siendo posible en la mayoría de las ocasiones registrar los episodios en estudios breves, de 1 a 3 días (40). El diagnóstico clínico, basado exclusivamente en la semiología de las crisis, sin una correlación simultánea de la actividad cerebral, conlleva muchas veces un diagnóstico equivocado, no siendo infrecuente que pacientes que inicialmente fueron diagnosticados de crisis psicógenas presenten epilepsias frontales o temporales con semiología abigarrada, o bien que en un mismo paciente coexistan crisis epilépticas y crisis psicógenas. Finalmente, otros *fenómenos paroxísticos de origen neurológico*

o sistémico también pueden confundirse con crisis epilépticas, entre ellos los más frecuentes son síncope, parasomnias, distonías paroxísticas y alteraciones metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perucca E, Richens A. Trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2001; 45:149-51.
2. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:1.255-6.
3. Gil-Nagel A, Abou-Khalil B. Electroencephalography and video-electroencephalography. *Handb Clin Neurol* 2012; 107:323-45.
4. McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular Signaling Mechanisms Underlying Epileptogenesis. *Sci STKE* 2006 Oct 10; 2006(356):re12. Revisión.
5. Holt-Seitz A, Wirrell EC, Sundaram MB. Seizures in the elderly: etiology and prognosis. *Can J Neurol Sci* 1999; 26:110-4.
6. Schaumann BA, Annegers JF, Johnson SB. Family history of epilepsy in post-traumatic and alcohol associated seizure disorders. *Epilepsia* 1994; 35:48-52.
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurtland NT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:435-68.
8. Asconape JJ, Penry JK. Poststroke seizures in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1991; 7:483-92.
9. Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 87(1):1-11.
10. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:1.769-75.
11. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55:1.315-20.

12. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338:20-4.
13. Alomar SA. Clinical manifestations of central nervous system tumor. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27(2):97-104.
14. Dalmau J. Status epilepticus due to paraneoplastic a non-paraneoplastic lymbic encephalitides. *Epilepsia* 2009 Dec; 50(Suplemento 12):58-60.
15. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011 Apr; 24(2):146-53.
16. García HH, Pretell EJ, Gilman RH. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 2004; 350:249-58.
17. Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: A review. *Neurosurgery* 1985; 16(3):421-30.
18. Rayón L, Gil-Nagel A. Crisis sintomáticas agudas en pacientes con nefropatía, hepatopatía y cáncer. *Neurología* 2001; 16(Suplemento 2):9-19.
19. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67(Suplemento 4):S28-33.
20. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2003; 17:1.013-30.
21. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JJ, Hennerici MG. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: epidemiology and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:332-8.
22. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
23. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
24. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39:1.006-13.
25. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47:1.558-68.
26. Gil-Nagel A. El síndrome de esclerosis mesial temporal en epilepsia. *Neurología* 1998; 13:132-44.
27. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, et al. The syndrome of frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1995; 45:780-6.
28. Bautista RED, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 1998; 50:1.765-71.
29. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:775-9.
30. Williamson PD, Thadani VM, Darcey VM, et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol* 1992; 31:3-13.
31. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, et al. Parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995; 118:607-27.
32. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, Devinsky O. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia* 2001; 42:1.395-98.
33. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss RE. Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain* 1975; 98(3):427-40.
34. Oller-Daurella L, Sánchez ME. Evolución de las ausencias típicas. *Rev Neurol* 1981; 9:81-102.
35. Panayiotopoulos CP, Chroni E, Daskalopoulos C, et al. Typical absence seizures in adults: clinical, EEG, video-EEG findings and diagnostic/syndromic considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:1.002-8.

36. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25:108-14.
37. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:147-53.
38. Janz D. Pitfalls in the diagnosis of grand mal on awakening. En: P. Wolf, editor. *Epileptic Seizures and Syndromes*. Londres: John Libbey, 1994; 213-20.
39. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1991; 41:1.499-507.
40. Parra J, Kanner A, Iriarte J, Gil-Nagel A. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? *Epilepsia* 1998; 39(8):863-7.

COMORBILIDAD. POLIFARMACIA Y EPILEPSIA

DR. PEDRO GIL GREGORIO

Un número importante de pacientes con epilepsia tienen una o más situaciones médicas asociadas. La comorbilidad en la epilepsia se refiere a aquellas condiciones médicas o neurológicas que ocurren con mayor frecuencia en este grupo de pacientes que en la población general. La comorbilidad en general se asocia a un peor estado general de salud, disminución de calidad de vida, aumento de las necesidades de recursos sanitarios y, en último lugar, una mayor mortalidad.

La mayoría de las asociaciones con la epilepsia pueden ser explicadas como causa o como efecto. Aquellas situaciones que favorecen el desarrollo de epilepsia han sido definidas como comorbilidad causal. Las entidades que son una consecuencia de crisis epilépticas repetidas o de su tratamiento se denominan comorbilidad resultante. Otras condiciones, como la demencia o la migraña, pueden preceder o seguir al desarrollo de epilepsia; tienen en este sentido una relación bidireccional. En último lugar, algunas situaciones pueden tener más de un mecanismo de desarrollo.

Varios estudios de casos-control encontraron un alto riesgo de accidentes cerebrovasculares, migraña, demencia, tumores cerebrales y otras neoplasias, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, anemia y osteoporosis-fracturas.

La calidad de vida de los pacientes con epilepsia se ve adversamente afectada por la presencia de comorbilidad y por otras variables, como el uso de fármacos antiepilépticos. En términos generales, la calidad de vida se ve afectada de forma inversa al número de patologías asociadas. Este efecto sobre la calidad de vida es mayor en ancianos y se ha asociado a un más rápido deterioro funcional y cognitivo.

La comorbilidad en pacientes con epilepsia conlleva una mayor utilización de recursos sanitarios. En el estudio TIGER (*Treatment in Geriatric Epilepsy Research*), como estudio observacional y retrospectivo, indica que aquellos pacientes con inicio de la epilepsia más allá de los 65 años presentan 5 veces más posibilidades de ingresar en un hospital que los de la misma edad, pero

sin epilepsia. Las situaciones que con más frecuencia originaban ingreso eran los infartos de miocardio, anemia, angor pectoris y coleditiasis.

Un estudio realizado sobre pacientes con epilepsia parcial resistente a monoterapia inicial reveló que la presencia de comorbilidad se asociaba a un riesgo 4 veces superior de hospitalización y un 136% más de coste económico comparado con aquellos sin comorbilidad. No hay estudios especialmente diseñados para conocer la carga económica de la comorbilidad en la epilepsia, aunque se conoce, en general, el impacto económico de la pluripatología. Se piensa que el aumento en los costes se deriva de un aumento en la medicación (polifarmacia), mayor número de visitas ambulatorias y mayor índice de hospitalización.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo índice que aporta información sobre el riesgo de mortalidad en función de la comorbilidad en pacientes con epilepsia. Se recogen 14 situaciones asociadas con una alta mortalidad en pacientes con epilepsia: neumonía aspirativa, hipoxia cerebral, tumor cerebral, enfermedades pulmonares, hipertensión, arritmias, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal, tumor sólido con metástasis, hemiplejia o paraplejia, demencia, enfermedad hepática moderada o severa y cáncer metastásico. Este nuevo

índice arroja una medida de riesgo de muerte por persona/año en función de una puntuación. El rango va desde un riesgo muerte persona/año del 0,5% para una puntuación de 0 hasta un 50% para aquellos con puntuaciones superiores a 10 o de alta comorbilidad.

Dos tercios de las muertes prematuras en pacientes con epilepsia son atribuidas a las situaciones coexistentes. Un amplio estudio de mortalidad en pacientes con epilepsia obtiene un nivel elevado de mortalidad (SMR, *standardized mortality ratio*) para neoplasias (SMR: 3,3) enfermedad cerebrovascular (SMR: 3,1), y neumonía (SMR: 7,9) durante un periodo de seguimiento de 25 años.

Charlson Comorbidity Index (tabla 1) es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los 10 años, en dependencia de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos el cálculo de costes a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.

**TABLA 1. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON
(VERSIÓN ORIGINAL)**

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG.	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) > 6 cm de diámetro.	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio.	1
Demencia: pacientes con evidencia en historia de deterioro cognitivo crónico.	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma.	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras.	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición.	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl.	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma.	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).	3
Tumor o neoplasia sólida: con metástasis.	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos.	6

ASOCIACIONES

Revisaremos brevemente aquellas situaciones que con más frecuencia se presentan en pacientes ancianos con epilepsia.

1. La enfermedad cerebrovascular aparece en el 30% de los pacientes mayores de 60 años con nuevos diagnósticos de epilepsia y habitualmente precede al desarrollo de la epilepsia en meses o años. La mayoría de pacientes con patología cerebrovascular alcanzan episodios libres de convulsiones con monoterapia; no obstante, la elección de fármacos en estos pacientes puede estar limitada y condicionada por la utilización de fármacos antiagregantes o anticoagulantes.
2. Las neoplasias intracraneales aparecen en menos del 1% de adultos con epilepsia, pero pueden alcanzar el 4% en los casos de nuevos diagnósticos. La epilepsia secundaria a gliomas se suele desarrollar en las fases iniciales de la enfermedad, suele ser refractaria o requiere politerapia. Las interacciones entre la quimioterapia y los antiepileptícos pueden afectar a la toxicidad y a la eficacia de ambos grupos farmacológicos.
3. La interacción entre el sueño y la epilepsia es compleja y recíproca. No solo el sueño y la privación del mismo incrementan la frecuencia de convulsiones y las anomalías epileptiformes, sino que además la epilepsia y su tra-

tamiento pueden alterar la arquitectura del sueño.

Las alteraciones del sueño ocurren con una frecuencia doble en pacientes con convulsiones parciales que en población control. Entre estas anomalías se encuentran incremento en la latencia del sueño, incremento en el número y duración de despertares, incremento en el número de movimientos entre las fases del sueño, aumento de las fases 1 y 2 y descenso o fragmentación del sueño REM. Estas alteraciones son más frecuentes en pacientes con convulsiones generalizadas y también más frecuentes que en aquellos con formas parciales simples o complejas.

El sueño es un elemento clave en consolidar los cambios neuronales que llevan a mejorar el aprendizaje, la memoria y la realización de tareas. Como consecuencia, las alteraciones del mismo pueden deteriorar la capacidad funcional y cognitiva de los pacientes.

La apnea obstructiva del sueño afecta a un porcentaje variable, entre 2-4% de la población. Su prevalencia en la epilepsia no es perfectamente conocida, pero un síndrome de apnea del sueño se ha observado hasta en el 33% de pacientes con epilepsia refractaria.

4. La cefalea y la migraña es una asociación frecuente en pacientes con epilepsia y puede ocurrir en varias circunstancias. La cefalea asociada

a convulsiones afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con epilepsia. Esta situación generalmente se acompaña de fobia, hemicranealgia, fonofobia y náuseas hasta en el 40-70% de los casos.

Los pacientes con epilepsia tienen hasta 2 veces más riesgo de padecer migraña. Estos pacientes suelen tener una mayor duración de la enfermedad, más frecuencia de episodios convulsivos, mayor refractariedad y utilización más habitual de politerapia. No obstante, la asociación de estas dos entidades brinda oportunidades terapéuticas, pues ambas situaciones pueden ser tratadas con valproato, gabapentina o zonisamida.

5. La depresión es la situación de comorbilidad que más afecta a las personas con epilepsia y esto ocurre entre 3 y 10 veces más frecuentemente en aquellos pacientes con epilepsia mal controlada que en la población general. Los factores neurobiológicos, psicosociales e iatrogénicos pueden contribuir a esta situación.

La depresión afecta a más del 55% de pacientes con epilepsia recurrente y hasta al 10% de aquellos con patología convulsiva bien controlada. Las manifestaciones clínicas de los trastornos de ánimo pueden diferir en este tipo de pacientes, con lo que dificultan seriamente el diagnóstico. Se co-

noce cómo la depresión es una de las variables que más afecta a la calidad de vida de los pacientes epilépticos.

6. La ansiedad es otra comorbilidad que afecta a los pacientes epilépticos, aunque su asociación ha sido menos estudiada. Se estima que su incidencia varía ampliamente entre 5 y 50% de pacientes. Al igual que otras entidades psiquiátricas, puede ocurrir como prodrómico, en la fase ictal, como un efecto adverso de los fármacos o como una entidad no relacionada.

■ DEMENCIA Y EPILEPSIA

Por diversos motivos analizaremos de forma específica la asociación entre deterioro cognitivo y la presencia de epilepsia. Varios estudios han encontrado una mayor incidencia de convulsiones en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) en comparación con ancianos no demenciados. No obstante, los resultados son bastantes dispersos en sus resultados, alcanzando unas frecuencias que varían entre 5 y 64%. Estudios más recientes indican una incidencia menor de convulsiones por cada 200 pacientes con enfermedad de Alzheimer, seguidos durante un periodo de 1 año.

La enfermedad de Alzheimer está asociada a un incremento en los niveles cerebrales de proteína β -amiloide ($A\beta$), la cual surge de una escisión

de la proteína precursora de amiloide (APP). Estos depósitos se producen inicialmente y en mayor intensidad en hipocampo y corteza entorrinal. Recientes datos obtenidos de ratones transgénicos que sobreexpresan APP (hAPP) indican que niveles elevados de proteínas A- β son suficientes para provocar actividad epileptiforme.

El cerebro se caracteriza por múltiples niveles de complejidad que van desde el nivel molecular y sinapsis individuales hasta circuitos y redes interconectada. La actividad a nivel menor determina la actividad a un nivel más elevado y viceversa. Se conoce bien como la A- β causa depresión de la neurotransmisión excitatoria en conexiones sinápticas específicas. Estudios en modelos animales sugieren que niveles elevados de A- β son suficientes para provocar actividad epileptiforme en ausencia de franca neurodegeneración. Por lo tanto, una sincronización aberrante de redes parece ser el efecto primario de altos niveles de A- β más que una consecuencia secundaria de la neurodegeneración.

La incidencia de convulsiones es mayor en pacientes con EA esporádica que en grupos-control y este incremento en la incidencia parece ser independiente del estadio evolutivo. Sin embargo, su presencia es mayor en pacientes con EA de comienzo precoz, alcanzando cifras de 3, 20, 87 veces más probabilidad cuando la EA comienza a la edad de 70-79, 60-69 y 50-59, respectivamente.

La relación entre convulsiones y EA es mayor en las formas de comienzo precoz y asociadas a mutaciones a nivel del cromosoma 21, presenilina 1 y presenilina 2. Estas alteraciones genéticas incrementan la producción de A- β 42 o promueven la agregación de A- β , añadiendo evidencias al papel causal de la A- β en la EA.

Muchos pacientes con EA experimentan fluctuaciones en las funciones cognitivas, tales como episodios transitorios de desorientación y vagabundeo. Estos episodios en pacientes con EA se han asociado a descargas epileptiformes en el EEG y además pueden ser prevenidas con tratamiento antiepileptico. Las descargas epileptiformes en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal pueden llevar a episodios de amnesia transitoria e incluso situaciones que pueden simular pérdidas de memoria tipo Alzheimer. Se abre un nuevo camino a la investigación.

■ DIAGNÓSTICO

La epilepsia puede ser sobre o infradiagnosticada en los ancianos. Aproximadamente en el 30% de pacientes que han sido diagnosticados de epilepsia no se consideró ese diagnóstico en una primera evaluación clínica. Además, algunos pacientes en tratamiento antiepileptico pueden tener una explicación alternativa para sus manifestaciones clínicas.

Las razones para estos errores diagnósticos pueden ser varias. La diferenciación entre epilepsia, síncope y otras circunstancias que producen “desmayos” en el anciano son cambiantes y dependen de la historia clínica y de la información aportada por testigos o familiares. La situación se complica en ancianos por la frecuente presencia de deterioro cognitivo y la dificultad consecuente en obtener información fiable del paciente y por la situación de soledad que concurre en este grupo de población.

La aproximación diagnóstica de un paciente con crisis se basa en reunir los datos de la historia clínica, estudios de laboratorio, electroencefalograma (EEG) y neuroimagen, y después armonizarlos de una forma coherente.

La historia sigue siendo la base del diagnóstico. La información a obtener debe responder a las siguientes preguntas:

- 1) ¿El paciente ha tenido una crisis epiléptica? Para ello debemos descartar otras situaciones frecuentes en población anciana, como son el síncope, la hipoglucemia, las crisis psicógenas o los accidentes cerebrovasculares transitorios.
- 2) ¿Existe un inicio focal?
- 3) ¿De qué tipo de crisis se trata?
- 4) ¿Se trata de una crisis sintomática aguda?

Es una buena práctica clínica solicitar una analítica que englobe he-

mograma y bioquímica completa que incluya niveles séricos de hormonas tiroideas. Solo ante una sospecha clínica fuertemente fundada de hemorragia subaracnoidea, vasculitis o infección del sistema nervioso central (SNC) se debe realizar una punción lumbar...

El EEG apoya el diagnóstico cuando se detecta actividad epileptiforme, además facilita la clasificación del tipo de crisis y presenta trazados típicos en algunos síndromes epilépticos.

Alrededor del 70% de las epilepsias pueden estar asociadas a lesiones estructurales, muchas de las cuales se pueden detectar con técnicas de neuroimagen, siendo de elección la resonancia nuclear magnética (RNM).

POLIFARMACIA

La polifarmacia es más una norma que una excepción en la población anciana. El número medio de fármacos que toman los ancianos que viven en la comunidad oscila entre 2-4 por persona, mientras que en el mundo residencial la media es de 3,5 y en el medio hospitalario se puede alcanzar el 4,8. En un estudio de ancianos con epilepsia, un 25% de ellos estaba tomando más de 15 fármacos/día, con una media de 7 fármacos. La adherencia al tratamiento disminuye y el riesgo de interacciones fármaco-fármaco aumenta en este grupo etario.

Con el envejecimiento se producen una serie de modificaciones en la

farmacocinética y en la farmacodinamia, con una mayor sensibilidad a los fármacos y un aumento en la presentación de reacciones adversas que pueden desencadenar una auténtica cascada de desastres. Además se estima que más del 30% de los ancianos no cumple la pauta de tratamiento; este incumplimiento implica un peor control y tratamiento de la pluripatología.

La inducción enzimática puede ser un problema especial para aquellos pacientes que toman inductores de amplio espectro, tales como fenobarbital, primidona, fenitoína y carbamazepina, pues se incrementa el metabolismo de un grupo de fármacos ampliamente utilizados en los ancianos, como son: digoxina, dicumarínicos, estatinas, antiarrítmicos, corticoides, hipotensores, citotóxicos y otros inmunosupresores.

El efecto de la inducción enzimática en elementos endógenos, como vitamina D y hormonas sexuales, pueden tener implicaciones en la génesis de osteoporosis y disfunción sexual. En algún estudio se observó un mayor riesgo de fracturas en pacientes con tratamiento anticomicial de larga evolución. En consecuencia, se debe valorar la densidad ósea en pacientes en que se instaure tratamiento para la epilepsia y adoptar las medidas terapéuticas consistentes en la administración preventiva de calcio más vitamina D.

Aquellos fármacos pueden inhibir el metabolismo hepático y por lo tanto

pueden aumentar de forma significativa las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos, como cimetidina, eritromicina, verapamil, diltiazem e isoniazida.

Entre las interacciones farmacocinéticas se puede observar la existencia de hiponatremia clínicamente significativa (Na inferior a 125 mmol/l) en pacientes en tratamiento con diuréticos y oxcarbazepina o carbamazepina. Cada vez debemos ser más conocedores de las complicaciones asociadas a las situaciones de hiponatremia en población anciana que nos deben obligar a adoptar forma enérgica su rápida corrección.

Se puede producir una sobredosis en aquellos pacientes que por su patología psiquiátrica (y debemos recordar la fuerte asociación de epilepsia-depresión), se encuentran en tratamiento crónico con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos.

Son múltiples los fármacos que utilizados en ancianos con pluripatología pueden disminuir el umbral para las crisis y que deben ser valorados y recogidos de forma sistemática en todo anciano (tabla 2).

La decisión final de prescripción puede surgir de la interacción de paciente-médico y medio ambiente, y en algunos casos de la propia familia o del cuidador. Para valorar la idoneidad de la prescripción existe en la actualidad una serie de herramientas de dos tipos: explícitas, basadas en criterios, o implícitas, basadas en la opinión.

TABLA 2. FÁRMACOS CON POTENCIAL EPILEPTÓGENO

Antidepresivos: tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), bupropión, fluoxetina, litio.
Antipsicóticos: haloperidol, clorpromazina, clozapina, piperazina.
Anestésicos: ketamina, halotano.
Antiarrítmicos: propranolol, procainamida, lidocaína, mexiletina.
Opiáceos: meperidina, propoxifeno.
Antimicrobianos: imipenem, ciprofloxacino, nalidixico, penicilina.
Inmunosupresores: corticoides a altas dosis, ciclosporina, azatrioprina.
Miscelánea: tramadol, baclofeno, donepezilo.

Entre las explícitas, aquella que está teniendo una mayor difusión son los criterios START-STOPP. El apartado START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) es una herramienta para la búsqueda del tratamiento adecuado e indicado. El apartado STOPP (*Screening Tool of Older Persons's potentially inappropriate Prescription*) es una herramienta para la búsqueda de la prescripción inapropiada. En la referencia que se realiza en el área de la epilepsia se indica que la prescripción de fenotiazinas en ancianos es inapropiada al disminuir el umbral epileptógeno.

Los criterios de Beers son una relación consensuada de fármacos mediante consulta a expertos en geriatría, farmacología, psicofarmacología y farmacoepidemiología. Permiten la identificación de distintos factores de riesgo asociados con la indicación de medicamentos inapropiados para una posterior puesta en marcha de programas de mejora de la seguridad de

la prescripción. En estos criterios se especifica que bupropión, clozapina y clorpromazina pueden disminuir el umbral convulsivo con riesgo de crisis convulsiva.

La iniciativa "*Top Ten Dangerous Drug Interactions in Long Term Care*" recoge las interacciones especialmente problemáticas en pacientes ancianos institucionalizados. Incluye medicamentos frecuentemente utilizados en personas mayores en estos centros y cuya combinación tiene el potencial de provocar efectos nocivos.

La frecuente utilización de estos medicamentos en personas mayores ambulatorias y concretamente en Atención Primaria nos hace pensar que esta lista pueda ser útil en este ámbito. En relación a la patología que nos ocupa, haremos énfasis en la asociación acenocumarol y fenitoína, que se observa con relativa frecuencia en ese sector de población.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amatniek JC, Hauser WA, Del Castillo-Castaneda C. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 2006; 47:867-72.
- Bazil CW. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12:115-28.
- Caughey GE, Ramsay EN, Vitry AL, et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14 year longitudinal population study. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64:1.036-42.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-83.
- Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007; 69:1.823-7.
- Copeland LA, Ettinger AB, Zeber JE, González JM, Pugh MJ. Psychiatric and medical admissions observed among elderly patients with new-onset epilepsy. *BMC Health Serv Res* 2011; 11:84-94.
- De Reuck J, Sieben A, Van Maele G. Characteristics and outcomes of patients with seizures according to the time of onset in relation to stroke. *Eur Neurol* 2008; 59:225-8.
- Delgado E, Muñoz M, Montero B. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44:273-9.
- Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatraemia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65:1.976-8.
- Gaitatzis A, Sisodiya SM, Wander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012; 53(8):1.282-93.
- Gijsen R, Hoeymans MR, Schellevis FG, et al. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:661-74.
- Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2002; 3:2-9.
- Herzog AG, Fowler KM. Sexual hormones and epilepsy: threats and opportunities. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:167-72.
- Lee WC, Arcona S, Thomas SK, et al. Effect of comorbidities on medical care use and cost among refractory patients with partial seizure disorder. *Epilepsy Behav* 2005; 7:123-6.
- Lehrner J, Kalchmayr R, Seles W. Health-related quality of life (HRQOL) activity of daily living and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8:88-92.
- Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:106-27.
- Nelligan A, Bell GS, Johnson AL, et al. The long term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011; 134:388-95.
- Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44:2.105-10.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007; 55:697-711.
- Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2009; 66:435-40.
- Perucca E. Clinical relevant drugs interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61:246-55.
- Rabinowicz AL, Starkstein SE, Leiguarda RC, Coleman AE. Transient epileptic amnesia in dementia: a treatable unrecognized cause of episodic amnesic wandering. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14:231-3.
- Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62:S24-9.
- Scarmeas N, Honig LS, Choi H. Seizures in Alzheimer disease. Who, when and how common? *Neurology* 2009; 66:992-7.
- Scicutella A, Ettinger CL. Treatment of anxiety in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3:10-2.

Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanism and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:342-9.

Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and cost in adults with epilepsy. *Epilepsias* 2011; 52:2.168-80.

The American Geriatrics Society 2012. Beers Criteria Update Expert Panel AGS updated

Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:616-31.

Valsamis HA, Arora SK, Labblan B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab* 2006; 3:36-46.

Weinger MB, Ancoli-Israel S. Sleep deprivation and clinical performance. *JAMA* 2002; 287:955-7.

EPILEPSIA EN EL ANCIANO: TRATAMIENTO INTEGRAL Y CONDICIONES ESPECIALES

DR. FERNANDO VEIGA FERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

Ante la falta de estudios clínicos aleatorizados, gran parte de las decisiones terapéuticas en el anciano con epilepsia se basan en extrapolaciones de los datos obtenidos en los más jóvenes aplicándoles los principios de la farmacología geriátrica. El tratamiento farmacológico suele ser satisfactorio en los ancianos, incluso en dosis relativamente bajas, siendo las condiciones fundamentales la buena tolerancia y la ausencia de interacción con otros medicamentos (1). Los fármacos antiepilépticos (FAE) inductores enzimáticos deben ir abandonándose del arsenal terapéutico, siendo de elección los nuevos antiepilépticos que han demostrado similar eficacia y mejor tolerabilidad. El primer episodio de epilepsia multiplica por tres el riesgo relativo de ingresos psiquiátricos y por cinco los ingresos de causa médica (2).

La asistencia sanitaria de un anciano epiléptico ha de incluir: a) identificación y tratamiento de la comorbilidad relevante incluido el deterioro cognitivo, b) identificación, valo-

ración y tratamiento del deterioro funcional, c) identificación, valoración y soporte de los problemas sociales y psicológicos, incluyendo los cuidadores, y d) en aquellos con epilepsia confirmada, revisión de todas las medicaciones y sus potenciales interacciones con el antiepiléptico que se pretende prescribir. Ante esta complejidad de necesidades se hace imprescindible como siempre un equipo multidisciplinario. La consulta externa es apropiada para muchos ancianos epilépticos, pero cuando coexiste un deterioro funcional y la necesidad de un equipo multidisciplinario y de rehabilitación, es más adecuado el hospital de día geriátrico y la hospitalización domiciliaria.

Es necesario explicar el diagnóstico, y si es relevante también la causa subyacente, así como la necesidad del tratamiento. La palabra epilepsia puede tener para algunos ancianos connotaciones peyorativas, por lo que es mejor evitarla en aquellos más sensibles.

El médico ha de evaluar las alteraciones neurológicas de base, las mo-

dificaciones conductuales, afectivas, cognitivas y el posible deterioro de otras funciones neurológicas (equilibrio, marcha...) que puedan causar los antiepilépticos antes de tomar las decisiones terapéuticas.

LA DECISIÓN DE TRATAR

Después de la primera crisis epiléptica, la decisión de tratar se basa en el riesgo de sufrir nuevos episodios, teniendo en cuenta las circunstancias clínicas y la actitud del paciente. En geriatría la gran mayoría de casos son epilepsias sintomáticas con un riesgo de recurrencia muy alto, por lo que iniciar el tratamiento desde la primera crisis es lo adecuado (3). Si la semiología del ataque es congruente con los resultados de los estudios, sobre todo anomalías focales en la neuroimagen y EEG patológico, la adición de una pequeña dosis de un antiepiléptico al tratamiento que está recibiendo para la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad neurodegenerativa de base es una actitud razonable. La probabilidad de una segunda convulsión en un paciente con Alzheimer no está bien cuantificada, por lo que iniciar un tratamiento puede suponer tratar a muchos pacientes que no volverán a tener otro episodio. Por el contrario, debido al alto riesgo de lesiones y mortalidad que supone una convulsión en el anciano, podría justificar la prevención de un

nuevo episodio, incluso poco frecuente. Con más de una convulsión bien documentada, no provocada, debemos ofrecer siempre tratamiento.

Como la gran mayoría son epilepsias sintomáticas con un riesgo de recurrencia muy alto, mayor del 90%, el tratamiento será indefinido, no debiendo suspenderlo aun cuando pasen años con ausencia de crisis, salvo que el riesgo de los efectos adversos del tratamiento sea más problemático que el riesgo de una recurrencia (4).

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A la hora de seleccionar un anti-epiléptico hemos de considerar su eficacia y tolerabilidad, sus propiedades farmacocinéticas, los efectos adversos, las interacciones con otros fármacos y la aceptación del tratamiento (5).

FARMACOLOGÍA GERIÁTRICA

Las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los ancianos dependen del estatus de fragilidad, de la comorbilidad y de los fármacos concomitantes (6).

En general, la capacidad de absorción (con excepción de los FAE poco solubles), la unión a proteínas y el metabolismo hepático no están alterados, salvo en los pacientes

muy frágiles o desnutridos con hipoalbuminemia. La función renal disminuye progresivamente con la edad, por lo que hay que controlar los medicamentos que se eliminan por el riñón, con el correspondiente ajuste de dosis en los casos de enfermedad crónica en estadio 3 o mayor. Cuando el antiepiléptico sea de excreción renal es necesario calcular el aclaramiento de creatinina con una fórmula (Cockcroft-Gault), ya que el nivel de creatinina en plasma es engañoso en esta población.

Los cambios farmacodinámicos del envejecimiento son más complejos, sobre todo en el cerebro, órgano diana para muchos fármacos. La fragilidad que muchas veces conlleva el envejecimiento debilita los mecanismos homeostáticos, haciendo que la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios sean mayores. La clásica regla de la geriatría de “empezar con dosis bajas e ir aumentando poco a poco” es más real que nunca en el tratamiento de la epilepsia del anciano.

Aparte de los cambios en la sensibilidad del receptor, la predisposición a los efectos secundarios se debe fundamentalmente al rápido y abrupto aumento de la concentración sérica del fármaco debido a una mayor fracción libre de fármaco no unida a proteínas, a cambios en la vida media de algunos FAE y a una menor eliminación del fármaco.

EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN EL ANCIANO Y ELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO INICIAL

Comparados con el resto de adultos, los ancianos suelen responder mejor, y muchas veces con dosis inferiores. Adolecemos de falta de información respecto de la eficacia y seguridad de la mayoría de los antiepilépticos en el anciano. De los FAE clásicos, en geriatría sabemos que el valproato es más eficaz y seguro que la fenitoína, y que se requieren dosis un 30-40% inferiores a las que se utilizan en los jóvenes. Pocos estudios han investigado la seguridad y eficacia de los nuevos FAE en el anciano.

El primer aspecto a considerar en la elección del tratamiento es el tipo de epilepsia que vamos a tratar (7). Los FAE de espectro estrecho (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina) son ideales para tratar la epilepsia focal con o sin crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, pero algunos pueden incluso exacerbar epilepsias generalizadas, como el mioclonus o las ausencias. Los FAE de amplio espectro (levetiracetam, lamotrigina, fenitoína, topiramato, felbamato, zonisamida, ácido valproico y fenobarbital) se utilizan para tratar tanto epilepsia focal como generalizada. El levetiracetam suele ser muy eficaz en la epilepsia mioclónica. La lamotrigina puede exacerbar el

mioclonus, pero es eficaz para tratar convulsiones tónico-clónicas, siendo inferior al valproato y la etosuximida para controlar las ausencias, e inferior al valproato en la epilepsia generalizada.

El 73% de las crisis en el anciano son focales (parciales simples y parciales complejas con o sin generalización secundaria) (8). En el momento del diagnóstico, cuando se ha de elegir el fármaco, la clasificación de la epilepsia como parcial o generalizada solo es posible en la mitad de los casos, por lo que ante la duda es mejor elegir un FAE de amplio espectro. La elección del primer antiepiléptico es crucial, ya que muchos pacientes continuarán tomándolo mucho tiempo, por lo que además de eficaz ha de ser bien tolerado y seguro (9).

Los ensayos controlados que han comparado los nuevos FAE con los clásicos en pacientes diagnosticados *de novo* no han demostrado grandes diferencias en cuanto a eficacia. Los nuevos FAE que han demostrado tener la misma eficacia y similar o mejor tolerancia que los FAE clásicos en la epilepsia focal son: lamotrigina, oxcarbazepina, zonisamida y levetiracetam. El levetiracetam ha mantenido tiempos libres de crisis similar a la carbamazepina de liberación prolongada con mejor tolerancia en monoterapia de la epilepsia recién diagnosticada (10). En esta misma situación clínica, la pregabalina ha demostrado una tolerabilidad similar a la lamotrigina,

pero con eficacia inferior (11), y la zonisamida una eficacia similar a la carbamazepina de liberación prolongada con buena tolerancia y una posología más favorable de una dosis diaria (12).

Pocos estudios aleatorizados han comparado los FAE en el anciano con epilepsia de nuevo comienzo. El primer estudio (13) no identificó diferencias significativas en el tiempo hasta la primera crisis entre la lamotrigina y la carbamazepina, pero sí en la tolerancia (los tratados con carbamazepina tienen el doble de riesgo de abandonar el tratamiento). En el único estudio con evidencia clase I (14) se ha observado que los pacientes se han mantenido en tratamiento más tiempo con lamotrigina y con gabapentina que con carbamazepina, lo que traduce una mejor tolerancia. Cuando la carbamazepina se utiliza en presentación de liberación prolongada (carbamazepina 400 mg *vs.* lamotrigina 100 mg) conseguimos concentraciones plasmáticas más estables de carbamazepina, mejorando la tolerancia y manteniendo la eficacia (15). Apenas hay estudios que comparen otros FAE en el anciano; pero algunos estudios abiertos sustentan la utilización de lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetam, topiramato y zonisamida en el anciano, y avalan la tendencia a abandonar los FAE clásicos en esta población. Las ventajas y desventajas de los FAE más utilizados en el anciano se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS FAE MÁS UTILIZADOS EN EL ANCIANO

	Ventajas	Desventajas
FAE clásicos		
Fenobarbital	Amplio espectro, una dosis diaria, barato.	Sedación, deterioro cognitivo, problemas conductuales, inducción enzimática, osteoporosis.
Fenitoína	Amplio espectro, fácil ajuste de dosis, barato.	Sedación, alergias, cinética de saturación, inducción enzimática, osteoporosis.
Carbamazepina	“Fármaco patrón” en crisis parciales, estudiado en el anciano, barato, efectos cognitivos mínimos.	Neurotoxicidad, alergias, inducción enzimática, hiponatremia, osteoporosis.
Valproato	“Fármaco patrón” en crisis generalizadas, amplio espectro, rápido ajuste de dosis, pocas interacciones, barato, efectos cognitivos mínimos.	Temblor, aumento de peso, inhibición enzimática, parkinsonismo, osteoporosis.
FAE nuevos		
Lamotrigina	Amplio espectro, bien tolerado, pocas interacciones estudiado en el anciano.	Ajuste lento de dosis, “rash” dosis-dependiente, insomnio.
Gabapentina	No alergias, no interacciones, estudiado en el anciano.	Sedación, mareos, aumento de peso, antiepiléptico débil, tres dosis al día.
Topiramato	Amplio espectro, pérdida de peso en obesos.	Ajuste lento de dosis, deterioro cognitivo, litiasis renal.
Oxcarbamazepina	Bien tolerado.	Neurotoxicidad, “rash” alérgico, inducción enzimática selectiva, hiponatremia.
Levetiracetam	No alergias, no interacciones, rápido ajuste de dosis, estudiado en el anciano, sin alteración cognitiva.	Sedación, alteraciones conductuales (< 10%).
Pregabalina	No alergias, no interacciones.	Mareos, ganancia de peso.
Zonisamida	Amplio espectro, una dosis diaria, pérdida de peso en obesos, sin interacciones.	Ajuste lento de dosis, “rash” alérgico, sedación, litiasis renal, alteraciones conductuales.

La mejor evidencia como antiepilépticos de primera línea en población geriátrica la tienen la lamotrigina y la gabapentina, como se ha descrito previamente y recomiendan las guías clínicas (16) y revisiones recientes (17); siendo el levetiracetam (18) y la zonisamida (19) unas buenas alternativas, ya que son eficaces, bien tolerados y sin apenas interacciones. En el caso de zonisamida, esta ha obtenido recientemente la indicación como monoterapia en pacientes con epilepsia focal de nuevo diagnóstico, pasando a estar incluida entre los cuatro únicos fármacos que poseen evidencia de nivel A en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, según la última revisión de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) de las evidencias clínicas sobre la eficacia de los antiepilépticos en monoterapia inicial (16). Recientemente, Trinkka et al. (19) han llevado a cabo un análisis comparativo entre los datos agrupados de pacientes adultos (de entre 18 y 65 años; n = 1.389) y los de pacientes mayores de 65 años (n = 95) con epilepsia focal, tratados todos ellos con zonisamida en monoterapia o politerapia. Este estudio demostró una menor incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento entre la población de pacientes mayores de 65 años (56% vs. 73%), así como un porcentaje menor de abandonos de tratamiento por esta causa (18% vs. 23%) en comparación con el

grupo de adultos. Los autores concluyeron que zonisamida, gracias a su favorable perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes ancianos, a su bajo potencial de interacción con otros fármacos, y a la posología de una sola administración al día, es una opción adecuada para este grupo de edad. Recomendamos iniciar tratamiento en el anciano con un ajuste lento hasta una dosis inicial de mantenimiento de uno de los siguientes fármacos: 50 mg cada 12 horas de lamotrigina, de 300 mg cada 8 horas de gabapentina, de 500 mg cada 12 horas de levetiracetam o de 300 mg cada 24 horas de zonisamida.

¿CUÁNDO SE HA DE AÑADIR OTRO FAE?

Cuando hay intolerancia al primer fármaco debe ser sustituido inmediatamente. El diagnóstico de neurotoxicidad (inestabilidad, mareo, temblor) es muy problemático en el anciano, más en el contexto de enfermedad cerebrovascular, un proceso neurodegenerativo o una pluripatología concomitante. Cuando sospechemos de neurotoxicidad por un FAE, una ligera reducción de la dosis puede ser suficiente intervención aparte de clarificar el diagnóstico. En el anciano la neurotoxicidad puede presentarse con dosis muy bajas, en cuyo caso podemos ensayar una terapia combinada de dosis bajas.

Si la tolerancia es buena pero persisten las crisis a pesar del aumento progresivo de la dosis, debemos asociar otro FAE de diferente mecanismo de acción; de modo que los pacientes resistentes al tratamiento tomarán dos o más fármacos. Esto es posible ya que los nuevos FAE no dan lugar a grandes efectos secundarios cuando se combinan entre ellos o incluso con los FAE clásicos.

Antes de considerar que el paciente no responde al FAE elegido, hemos de descartar las situaciones de pseudoresistencia al tratamiento farmacológico (tabla 2) (20).

Debemos evitar las combinaciones de FAE con similar perfil de efectos secundarios. Muchos de ellos dan lugar a mareos, inestabilidad, alteraciones visuales y diplopía, que pueden ser muy problemáticos en los ancianos, sobre todo porque aumentan mucho el riesgo de sufrir caídas. Las siguientes combinaciones, empleadas con relativa frecuencia, suelen causar este tipo de síntomas tan mal tolerados en los ancianos: a) carbamazepina y lamotrigina, b) carbamazepina y lacosamida, c) oxcarbazepina y lacosamida, y d) lamotrigina y lacosamida. Reducir la dosis de uno de los fármacos puede mejorar la tolerabilidad y permitir dosis más altas del nuevo fármaco mejorando la eficacia.

Cuando falla el tratamiento con dos FAE muchas veces se añaden más fármacos con el objetivo de con-

trolar la epilepsia dando lugar a polifarmacia. Lo ideal es ir eliminando aquellos fármacos que se han considerado ineficaces, siempre teniendo en cuenta que la reducción de cualquier antiepiléptico *ineficaz* puede precipitar la aparición de crisis o estatus epiléptico. Aunque se propone la retirada rápida de un antiepiléptico y la introducción rápida simultánea del otro, en el anciano ambulatorio recomendamos una retirada gradual durante semanas, después de haber iniciado el nuevo fármaco y haber alcanzado la dosis inicial de mantenimiento.

La monoterapia es el tratamiento de elección en el anciano con epilepsia de nuevo diagnóstico, reservándose la politerapia con más de un FAE para aquellos con al menos un fallo en el régimen de monoterapia. La politerapia lleva implícita una mayor toxicidad, lo que es particularmente relevante en el anciano. Es por lo que las combinaciones de antiepilépticos deben seleccionarse cuidadosamente en base a su eficacia, perfil farmacocinético favorable y toxicidad anticipada. El levetiracetam ha demostrado seguridad y eficacia utilizado como fármaco añadido a ancianos con epilepsia focal (22).

Algún anciano, con epilepsia refractaria y sustrato patológico subyacente adecuado, puede considerarse para tratamiento quirúrgico (23).

TABLA 2. CAUSAS DE PSEUDORRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

Causas	Ejemplos
Diagnóstico equivocado	Síncope, arritmia cardiaca. Convulsiones psicógenas no epilépticas.
FAE equivocado	Inapropiado para el tipo de epilepsia (FAE de espectro estrecho para epilepsia generalizada). Interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas.
Dosis equivocada	Demasiado baja (dependencia excesiva de niveles plasmáticos terapéuticos). Efectos secundarios que impiden dosis adecuadas.
Estilo de vida	Mal seguimiento terapéutico. Alcohol.

Modificada de Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. N Engl J Med 2011; 365:919-26.

TABLA 3. COMBINACIONES DE FAE PROBLEMÁTICAS EN ANCIANOS

Combinación de FAE	Problemas y efectos adversos
Fenobarbital + valproato	Sedación.
Fenitoína + carbamazepina	Mareos, inestabilidad, diplopía. Dificultad para mantener niveles terapéuticos.
Valproato + lamotrigina	Requiere ajuste estricto de lamotrigina, ya que aumentan sus niveles plasmáticos y da lugar a inestabilidad y alto riesgo de Stevens-Johnson. Puede ser muy eficaz en algunos pacientes (21).
Topiramato, lamotrigina, o zonisamida + FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína)	La dosis del fármaco que se añade necesita ser muy alta debido a su mayor eliminación.

Modificado de French JA, Gazzola DM. Antiepileptic Drug Treatment: New Drugs and New Strategies. Continuum (Minneapolis) 2013; 19(3):643-55.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN EL ANCIANO CON POLIFARMACIA Y COMORBILIDAD

En *ancianos con polifarmacia* es preferible evitar los FAE inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona), ya que dicha inducción aumentará la eliminación plasmática de aproximadamente dos tercios de los medicamentos que esté tomando: calcioantagonistas, propranolol, amiodarona, digoxina, estatinas, anticoagulantes antivitamina K, antirretrovirales, antimicóticos, antineoplásicos, inmunosupresores, antidepresivos y neurolépticos. Las interacciones farmacológicas con los otros fármacos, con y sin receta, que toma el paciente han de ser siempre consideradas y evitadas si es posible. El conocimiento de las vías enzimáticas por las que se metabolizan los FAE ayuda a mitigar los efectos deletéreos de tales interacciones. En la tabla 4 se resumen las vías metabólicas y las interacciones de los antiepilépticos más utilizados en geriatría.

En la *insuficiencia renal* se altera la farmacocinética de los FAE por dos motivos: a) hipoalbuminemia, que da lugar a un aumento de la fracción libre del fármaco, y b) disminución de la eliminación renal de los FAE con excreción renal y sus metabolitos. El resultado de ambos lleva a un aumento de la intensidad y duración de los efectos farmacológicos.

En todos los ancianos es necesario calcular el aclaramiento de creatinina mediante una fórmula (Cockcroft-Gault), ya que el nivel de creatinina en plasma es engañoso así, niveles de creatinina normales pueden traducir aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min/1,73 m². El grado en que se afecta la eliminación depende de la fracción de excreción de cada fármaco, existiendo una relación lineal entre el aclaramiento del fármaco y el de creatinina. Con aclaramiento inferior a 30 la mayoría de los FAE, y sobre todo los de eliminación fundamentalmente renal (levetiracetam, gabapentina y pregabalina), han de ser modificados en su dosis de mantenimiento o intervalo posológico. La fenitoína, tiagabina, clonazepam y valproato no precisan ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

En la *insuficiencia hepática* leve-moderada no es necesario reducir la dosis de ningún FAE. En grados más avanzados de insuficiencia hepática debe considerarse específicamente cada uno de acuerdo a su metabolismo hepático. Los fármacos de metabolismo “extrahepático” (gabapentina, vigabatrina) no precisan reducir la dosis; los de metabolismo “fundamentalmente extrahepático” (topiramato, levetiracetam, zonisamida) han de utilizarse en dosis reducidas en los casos de insuficiencia hepática severa; el resto de FAE de metabolismo “totalmente hepático” no deberían utilizarse.

TABLA 4. VÍAS METABÓLICAS E INTERACCIONES DE FAE MÁS HABITUALES EN GERIATRÍA

Medicamento	Unión a proteínas	Eliminación	Comentario	Interacc.
Carbamazepina	75-85%	Hepática, CYP3A4/5.	Unión a proteínas disminuye con edad. Niveles aumentados por la eritromicina y zumo de pomelo. Disminuye niveles de calcioantagonistas y antidepresivos tricíclicos, y los efectos de anticoagulantes antivitaminas K (AVK).	+++
Gabapentina	< 10%	Renal.	No se conocen interacciones relevantes.	-
Lamotrigina	55%	Hepático (conjugación).	Niveles aumentados por valproato. Niveles disminuidos por inductores (carbamazepina, fenitoína, hormonas).	++
Levetiracetam	< 10%	Renal.	Muy soluble en agua (posibilidad de administrar endovenoso). No se conocen interacciones relevantes.	-
Oxcarbazepina	40%	Hepático.	Hiponatremia.	++
Fenobarbital	50%	Hep./Ren.	Induce metabolismo de muchos fármacos.	+++
Fenitoína	80-93%	Hepático, CYP 2C9, CYP 2C19.	Unión a proteínas disminuye con hipoalbuminemia e insuficiencia renal. Disminuye niveles de calcioantagonistas y antidepresivos tricíclicos. Interacción complicada con AVK, antidiabéticos e inmunosupresores. Disminuye eficacia de quimioterapia.	+++
Topiramato	9-17%	Ren./Hep. CYP 2C19 CYP 3A4	Inhibe CYP 2C19: aumenta fenitoína y otros fármacos. Induce isoenzimas de CYP 3A4.	+
Valproato	87-95%	Hepático. Múltiples vías.	Unión a proteínas disminuye con edad. Inhibe conjugación e incrementa lamotrigina y otros fármacos. Altera función plaquetaria.	+++
Zonisamida	40%	Hep./Ren. CYP3A4.	Inhibición leve (< 25%) de CYP3A4. No utilizar con otros inhibidores de anhidrasa carbónica (topiramato).	+

Demencia y patología psiquiátrica: algunos FAE tienen propiedades estabilizadoras del ánimo (carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y valproato) pudiendo ser útiles en pacientes con enfermedades psiquiátricas concomitantes. Otros tienen tendencia a causar alteraciones de conducta; el levetiracetam puede dar lugar a irritabilidad, y el topiramato, fenobarbital, primidona y vigabatrina pueden causar depresión. Fármacos que pueden ser estimulantes (lamotrigina) pueden generar estados de ansiedad e insomnio. La mayoría de los antidepresivos son seguros en dosis terapéuticas en los pacientes epilépticos, siendo de elección los inhibidores de la recaptación de serotonina, evitando el bupropión y los tricíclicos (24). En el anciano con demencia han de tenerse en cuenta los cambios farmacodinámicos. El demente tiene una reserva cognitiva reducida, por lo que debemos evitar los FAE que causen sedación y empeoren la cognición, aunque algún paciente agitado puede beneficiarse de cierta sedación. Los FAE inductores enzimáticos pueden disminuir los niveles de donepezilo y galantamina, pero no los de rivastigmina ni de memantina, no conociéndose interacciones con otros antiepilépticos (25).

El anciano con riesgo de fracturas: los ancianos que toman FAE tienen alto riesgo de osteoporosis y de fracturas, casi el doble que el resto

de la población de su edad. Tienen más fracturas porque algunos FAE (fenitoína, carbamazepina y valproato) inducen alteraciones del metabolismo del calcio y de la vitamina D, y facilitan las caídas por la somnolencia e inestabilidad de la marcha que generan (26). Los nuevos FAE apenas contribuyen a la osteoporosis quizás porque no son inductores enzimáticos. En los pacientes de alto riesgo y en aquellos con diagnóstico densitométrico de osteoporosis hemos de iniciar tratamiento de la osteoporosis y prevención de caídas.

El anciano con alteraciones metabólicas: los FAE que causan aumento de peso (valproato, gabapentina, pregabalina, carbamazepina) deben evitarse en los obesos; el topiramato y la zonisamida, que facilitan la pérdida de peso, serían más adecuados en los obesos. Los FAE que dan lugar a pérdida de peso han de utilizarse con cuidado en los ancianos frágiles y en riesgo nutricional.

Los ancianos con historial de alergias cutáneas o hipersensibilidad deben ser tratados con fármacos con poca probabilidad de causar reacciones cutáneas. La lamotrigina sería el más peligroso y además conocemos la sensibilidad cruzada entre fenobarbital, fenitoína y carbamazepina. Los fármacos con menos probabilidades de causar una reacción de hipersensibilidad son el levetiracetam, gabapentina, pregabalina y valproato.

TRATAMIENTO DEL ESTATUS EPILEPTICO

El estatus epiléptico es una emergencia médica. El tratamiento inicial incluye el mantenimiento de la vía aérea y una perfusión de suero glucosado al 50% en caso de hipoglucemia. Se inicia con un bolo de 4 mg de lorazepam o de 10 mg de diazepam durante 2 minutos, que puede repetirse a los 10 minutos si es necesario. Independientemente de la respuesta a las benzodiazepinas, se inicia inmediatamente una perfusión de fenitoína (18-20 mg/kg de peso) en suero salino a una velocidad máxima de 50 mg/min. Es prudente el control electrocardiográfico del anciano, ya que puede causar arritmias, y hemos de estar atentos a posibles crisis hipotensivas, sobre todo en los pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento con diazepam. Si persiste el estatus se continuará con fenobarbital en dosis de carga de 10-20 mg/kg en perfusión endovenosa que no supere los 50 mg/min. La depresión respiratoria y la hipotensión son muy frecuentes con este tratamiento. Cuando esta pauta de tratamiento falla se requiere anestesia general y asistencia ventilatoria.

El estatus epiléptico no convulsivo se trata con idéntico protocolo, sin precisar casi nunca anestesia general.

CONCLUSIONES

La complejidad de cuidados que precisa un anciano con epilepsia hace

imprescindible un equipo multidisciplinario. En geriatría, con más de una crisis epiléptica bien documentada, no provocada, debemos ofrecer siempre tratamiento, ya que suelen ser secundarias y con alto índice de recurrencia. La monoterapia es el tratamiento de elección en la epilepsia de nuevo diagnóstico, reservándose la politerapia para aquellos con al menos un fallo en el régimen de monoterapia. La mejor evidencia como antiepiléptico de primera línea en población geriátrica la tienen la lamotrigina y la gabapentina, siendo el levetiracetam y la zonisamida unas buenas alternativas. La valoración geriátrica integral es crucial para valorar la comorbilidad y así indicar un tratamiento individualizado para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siniscalchi A: Treatment of epilepsy in the elderly people. *BMC Geriatrics* 2010; 10(Suppl. 1):L47.
2. Copeland LA, Ettinger AB, Zeber JE, González JM, Pugh MJ. Psychiatric and medical admissions observed among elderly patients with new-onset epilepsy. *BMC Health Services Research* 2011; 11:84.
3. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8:1.019-30.
4. Poza Aldea JJ. Epilepsia en ancianos. *Rev Neurol* 2006; 42:42-6.
5. Leppik IE, Walczak TS, Birnbaum AK. Challenges of epilepsy in elderly people. *Lancet* 2012; 1.128-30.
6. Verellen RM, Cavazos JE. Pathophysiological Considerations of Seizures, Epilepsy, and Status Epilepticus in the Elderly. *Aging Dis* 2011; 2(4):278-85.

7. French JA, Pedley TA. Initial Management of Epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359:166-76.
8. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62:24-9.
9. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic Drug Treatment: New Drugs and New Strategies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(3):643-55.
10. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, and The Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68:402-8.
11. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:881-90.
12. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(7):579-88.
13. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Res* 1999 Oct; 37(1):81-7.
14. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64:1.868-73.
15. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L. LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48:1.292-302.
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54:551-63.
17. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Aproximación clínica a una primera crisis epiléptica en adultos. *Rev Neurol* 2014; 58:365-74.
18. Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004; 13:58-60.
19. Trinka E, Giorgi L, Patten A, Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013; 128:422-8.
20. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365:919-26.
21. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26(3):423-32.
22. Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: A one-year observational study. *Seizure* 2011; 20:305-11.
23. Perry MS, Duchowny M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: Outcomes beyond seizure control. *Epilepsia* 2013; 54(12):2.060-70.
24. Castaño-Monsalve B. Antidepresivos en epilepsia. *Rev Neurol* 2013; 57 (3):117-22.
25. Jenssen S, Schere D. Treatment and management of epilepsy in the elderly demented patient. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 25(1):18-26.
26. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45:1.330-37.

