

GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

03

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament de les epilèpsies



Societat Catalana
de Neurologia

Guia oficial de diagnòstic i tractament de les epilèpsies de la Societat Catalana de Neurologia

Coordinadors

Mar Carreño
Antonio Donaire
Mercè Falip
Pilar Fossas
Albert Molins
Miquel Raspall

Assessors

Juanjo Baiges
Juan Lluís Becerra
Jaume Campistol
Montserrat Codina
Emili Comes
Antonio Escartin
Juan Herraiz
Ignacio Martínez

Meritxell Martínez
Alex Quilez
Rodrigo Rocamora
Manel Roig
Xavier Salas Puig
Francesc Sanmartí
Gema Sansa
Joan Santamaria

Jaume Tarradellas
Manuel Toledo
Antonio Ugarte

Índex

1. Definició i classificació de les epilèpsies

- 1.1. Definició de crisi epilèptica i d'epilèpsia 119
- 1.2. Classificació de les epilèpsies 120
- 1.3. Terminologia i conceptes 121

2. Mètodes diagnòstics

- 2.1. Anamnesi 123
- 2.2. EEG, vídeo-EEG i magnetoencefalografia 123
- 2.3. Tècniques d'imatge 126

3. Tractament farmacològic de les epilèpsies

- 3.1. Tractament profilàctic 129
- 3.2. Recomanacions generals 130
- 3.3. Inici del tractament 131
- 3.4. Retirada de la medicació antiepilèptica 132
- 3.5. Tipus de crisi o d'epilèpsia i antiepilèptics d'elecció 133
 - Crisis focals 133
 - Crisis generalitzades 133
 - Epilèpsia mioclònica juvenil 133
 - Epilèpsia d'absències infantil & Epilèpsia d'absències juvenil 134
 - Epilèpsies mioclòniques de la infància 135
 - Epilèpsia mioclònica del lactant 135
 - Síndrome de Dravet 135
 - Epilèpsia mioclonicoastàtica & Epilèpsia amb absències mioclòniques 135
 - Síndromes epilèptiques idiopàtiques benignes de la infància 135
 - Epilèpsia benigna del lactant 136
 - Síndrome de Panayiotopoulos 136
 - Epilèpsia benigna amb puntes centrotemporals 136
 - Síndrome de Landau-Kleffner i síndromes epilèptiques amb Punta-Ona Contínua durant el Son 136

- Síndrome de Lennox-Gastaut 137
- Síndrome de West 137
- 3.6. Tractament farmacològic en situacions especials 138
 - Convulsions neonatals 138
 - Convulsions febrils 138
 - Estat de mal epilèptic 140
 - Epilèpsia infantil 142
 - Ancians 143
 - Malalties mèdiques 145
 - Gestació 147
- 3.7. Altres tractaments per a epilèpsies refractàries 150
 - Estimulador vagal 150
 - Dieta cetogènica 150
 - Tractament quirúrgic 150
 - Estimulació cerebral profunda 151

Bibliografia

Annexos

- 1. Classificació de les crisis epilèptiques 156
- 2. Classificació de Síndromes electroclíniques, constel·lacions i epilèpsies metabòliques o estructurals. Classificació 2010 156
- 3. Classificació de les epilèpsies i síndromes epilèptiques (ILAE 1989) 158

Diagnòstic i tractament de les epilèpsies

1.

Definició i classificació de les epilèpsies

1.1. Definició de crisi epilèptica i d'epilèpsia

Crisi epilèptica

Clàssicament s'ha definit una crisi epilèptica com l'aparició de símptomes i signes derivats de l'activació excessiva i hipersincrònica de les neurones

del còrtex cerebral. Aquests símptomes i signes apareixen de forma brusca i tenen una duració retallada en el temps (en la majoria dels casos de segons a pocs minuts), són transitoris i paroxítics. Clínicament la seva forma de presentació és molt variada: alteracions de consciència, alteracions motores, autonòmiques, sensitives, sensorials o psíquiques.

Crisi epilèptica provocada o simptomàtica aguda

Es considera que una crisi epilèptica és **simptomàtica aguda** quan es produeix en estreta relació temporal amb una afectació sistèmica o cerebral. Es consideren crisis simptomàtiques agudes les que es produeixen durant la primera setmana després de patir un ictus, un traumatisme craneoencefàlic, després de cirurgia intracerebral o després de patir anòxia cerebral. També pot ser la primera manifestació d'un hematoma subdural o produir-se en la fase aguda d'una infecció del sistema nerviós central o durant un brot d'una malaltia autoimmunitària, com per exemple en un brot d'esclerosi múltiple. Són també causa de crisis epilèptiques provocades agudes,

els trastorns metabòlics severos i la intoxicació o deprivació d'alcohol, drogues o fàrmacs.

Epilèpsia

Es considera que una persona pateix epilèpsia després de patir una crisi epilèptica única no provocada si a més presenta un factor de risc persistent de patir epilèpsia, com pot ser una lesió isquèmica cortical en un estudi de neuroimatge o un electroencefalograma (EEG) patològic (amb activitat epileptiforme intercrítica). La Lliga Internacional contra l'Epilèpsia (ILAE) afegeix a la definició d'epilèpsia les conseqüències neurobiològiques, cognitives, psicològiques i socials que en poden derivar. De totes maneres, els mateixos autors consideren que hauríem de parlar **d'epilèpsia possible** després de patir una crisi no provocada i de presentar estudis complementaris no conclouents i utilitzar el terme **d'epilèpsia definida** per a pacients que hagin patit dues crisis provocades separades entre si per un període de temps superior a 24 hores.

El diagnòstic d'epilèpsia es basa fonamentalment en una anamnesi i una exploració física detingudes que es complementen amb un EEG i una prova d'imatge estructural. La ressonància magnètica cerebral (RM) és la prova de primera elecció. La tomografia axial computada és part de la rutina diagnòstica a urgències, però no ha de substituir la RM per a l'avaluació completa. En alguns casos d'epilèpsies benignes (absències infantils, epilèpsia mioclònica juvenil, epilèpsia rolàndica benigna) amb presentació típica no és necessari realitzar proves d'imatge.

Epilèpsia activa

Es considera que un pacient pateix una **epilèpsia activa** si ha patit una crisi epilèptica en els últims 5 anys, a la inversa es parla **d'epilèpsia en remissió**.

Epilèpsia fàrmacoresistent

Es pot parlar **d'epilèpsia fàrmacoresistent** després que hagin fallat dos fàrmacs (utilitzats en monoteràpia o politeràpia) sempre que aquests fàrmacs fossin adequats per al tipus d'epilèpsia i sempre que fossin ben tolerats i s'utilitzessin en les dosis adequades.

1.2. Classificació de les epilèpsies

Classificacions o propostes de classificació presentades fins a l'actualitat.

Des de 1969 fins a l'actualitat, a causa als avenços que s'han produït en el camp de l'epilèpsia, s'han modificat conceptes, terminologia i classificació tant de les crisis com d'epilèpsia. Existeix molta confusió sobre quina ha de ser la classificació vigent en l'actualitat (2010) ja que les classificacions més recents (2006, 2010) no han substituït completament les classificacions prèvies (classificació de crisis de 1981 i d'epilèpsies de 1989). Les principals classificacions internacionals de crisis i d'epilèpsies i any de publicació són:

- Classificació de crisis 1981 (Comission, 1981) 2001 (Engel, 2001) 2010 (Berg, 2010)
- Classificació d'epilèpsies 1989 (Comission, 1986) 2006 (Engel, 2006)
- Terminologia i conceptes 2010 (Berg, 2010)

En els annexos es detalla la classificació actual de crisis epilèptiques (annexos 1), la darrera classificació de epilèpsies i síndromes epilèptics del 2010 (annexos 2) i també la classificació de les epilèpsies de 1989 (annexos 3).

1.3. Terminologia i conceptes

La nova classificació del 2010 proposa també una redefinició o modificació de termes i de conceptes. A continuació es defineixen els més importants.

Tipus de crisis

Crisis generalitzades

Crisis originades en una zona que presenta propagació a través de circuits bilaterals que inclouen regions corticals i subcorticals i no necessàriament han d'incloure tot el còrtex.

Crisis focals

Crisis originades en circuits que es limiten a un hemisferi. Poden originar-se en estructures subcorticals. L'inici ictal sempre és el mateix encara que pot tenir diferents patrons de propagació.

Etiologia

Genètica (substitueix el terme 'idiopàtic')

Es considera que una **epilèpsia és d'origen genètic** quan s'ha descobert el gen causant (SCN1A en la síndrome de Dravet) o existeix una transmissió dintre de la família que és suggestiva de malaltia genètica.

Idiopàtic

Terme àmpliament utilitzat en les classificacions de 1986 i del 2001 i que desapareix en

la classificació del 2006 i en la classificació del 2010. El terme **idiopàtic** comprenia benignitat pel que fa a pronòstic i una suposada etiologia genètica en síndromes de característiques electro-clíniques ben definides, que pertanyien tant al grup de les epilèpsies generalitzades com al de les epilèpsies focals.

Segons la ILAE s'hauria de prescindir del terme idiopàtic i parlar de genètic ens els casos en què existeixi una clara etiologia genètica. En la majoria d'aquestes epilèpsies generalitzades idiopàtiques, aquesta etiologia genètica no està demostrada; per la qual cosa pensem que continuarà mantenint-se la terminologia antiga: "epilèpsia idiopàtica".

Per aquest motiu i perquè en la actualitat és un terme emprat en la "pràctica clínica habitual" s'utilitza en la realització d'aquesta guia.

Estructural o metabòlica

Es considera que una **epilèpsia és de causa estructural o metabòlica** quan les lesions estructurals, les alteracions metabòliques o diferents malalties s'han associat a un augment del risc de patir epilèpsia (per exemple, lesió encefalomalàcica en el lòbul frontal dret secundària a un traumatisme craneoencefàlic).

Desconeguda

(substitueix el terme 'criptogènic')

S'han d'incloure en aquest apartat totes les epilèpsies de les quals se'n desconeix la causa.

Malaltia versus Síndrome

Aquest termes són àmpliament utilitzats des de fa molts anys, però des de la ILAE es proposa la següent nomenclatura.

Síndrome electroclínic

Aquest terme es recomana de reservar-lo per al grup de patologies en què estan totalment definides les seves característiques (edat de presentació, tipus de crisis, característiques electroencefalogràfiques).

Constel·lacions

Grup de patologies en les quals no s'han descrit completament les característiques electroclíniques; l'edat d'inici no és un factor que defineix les constel·lacions. Es consideren constel·lacions: a l'*epilèpsia del lòbul temporal associada a esclerosi mesial*, a l'*hamartoma hipotàlmic amb crisis gelàstiques*, a les *hemiconvulsions-hemiplègia-epilèpsia* i al prèviament anomenat *síndrome de Rasmussen*.

Epilèpsies metabòliques i estructurals

Epilèpsies secundàries a lesions estructurals o a alteracions metabòliques que no presenten un patró electroclínic definit.

Epilèpsies de causa no coneguda

Aquest terme vindria a substituir el terme criptogènic de les classificacions anteriors.

Autolimitat

Tant el terme idiopàtic com el terme benigne tenen marcada importància clínica. Es recomana substituir el terme benigne per **autolimitat** en aquelles entitats que tenen alta probabilitat de remissió espontània a una edat determinada (per exemple l'epilèpsia rolàndica benigna, que segons les propostes de la ILAE de la nova classificació s'hauria de passar a anomenar: epilèpsia rolàndica autolimitada).

Farmacosensible

Les síndromes considerades fins ara idiopàtiques tendeixen a ser, en la majoria dels casos, **farmacosensibles**. La diagnosi es realitza per pronosticar una ràpida resposta al tractament.

Encefalopatia epilèptica

Aquest terme pot utilitzar-se, segons la ILAE, per a caracteritzar síndromes; però, també persones concretes. Ha d'utilitzar-se quan es consideri que existeix una alta probabilitat de presentar clínica d'encefalopatia o d'empitjorar-la des de l'inici de l'epilèpsia. En cas de diagnosticar una persona concreta ha de demostrar-se que existeix un retard en les adquisicions que els correspondrien per l'edat o que hi ha una pèrdua d'adquisicions cognitives. Aquest fenomen és més freqüent en la infància, però s'ha de recordar que també pot succeir en l'edat adulta.

2.

Mètodes diagnòstics

2.1. Anamnesi

La història clínica és l'eix central en el qual es basa el diagnòstic de crisi epilèptica i d'epilèpsia. És fonamental que els pacients siguin avaluats per personal expert en aquesta patologia, dedicar-hi el temps necessari, obtenir informació de testimonis i efectuar un interrogatori sistematitzat per aconseguir les dades completes i adequades. Un esquema a l'hora d'extreure les dades mínimes necessàries seria el de la taula I:

El diagnòstic diferencial s'ha d'establir amb qualsevol malaltia que cursi amb episodis d'aparició sobtada i transitoris de disminució del nivell de vigilància, com les **síncope cardíaques o vasovagals** i alguns trastorns del moviment, entre d'altres. Les exploracions complementàries que s'han de realitzar en cada cas s'han d'individualitzar.

Encara que no hi ha cap símptoma que permeti amb seguretat discriminar entre una crisi epilèptica o una crisi d'una altra etiologia, la presència de confusió postictal i la mossegada de llengua van molt a favor d'epilèpsia enfront de síncope.

2.2. EEG, vídeo-EEG i magnetoencefalografia

L'Electroencefalograma (EEG)

L'EEG és una exploració funcional cerebral. L'EEG registra l'activitat elèctrica cerebral generada per la suma espacial i temporal dels potencials postsinàptics de les neurones piramidals del còrtex cerebral mitjançant elèctrodes de superfície col·locats al cuir cabellut.

Els elèctrodes s'han de col·locar seguint el sistema internacional 10/20. A més és recomanable col·locar elèctrodes per enregistrar simultàniament els moviments oculars, l'electrocardiograma i la respiració. Hi ha uns estàndards internacionals tècnics bàsics per a la realització de l'EEG. Les dues exploracions EEG habituals emprades en el diagnòstic de l'epilèpsia són:

EEG basal o de rutina: Habitualment en estat de vigília i amb ulls tancats. Ha de tenir una duració d'uns 30 minuts i incloure l'exploració de la reactivitat mitjançant *la maniobra d'obrir i tancar ulls* i les *estimulacions bàsiques de la hiperventilació* durant 3-4minuts i l'estimulació lluminosa intermitent (ELI) a diferents freqüències.

EEG amb privació de son: Ha d'incloure un període de vigília i un de son espontani, que inclogui uns 20 minuts de son.

Es realitzen també **EEG amb elèctrodes especials**, *esfenoidals o zigomàtics*, útils quan se sospita un focus epilèptogen profund i **polisomnografies o EEG de son** de més durada davant de determinades crisis o patologies de clar predomini nocturn.

L'EEG en l'estudi de l'epilèpsia busca registrar **descàrregues epilèptiques intercrítiques**

Taula I.

Dades de l'anamnesi que són d'utilitat en el diagnòstic de les crisis epilèptiques

Antecedents personals	<ul style="list-style-type: none"> • Període perinatal • Crisis febrils • Desenvolupament psicomotor • Antecedents de meningoencefalitis • Antecedents de traumatisme craneocefàlic • Antecedents d'altres malalties neurològiques • Antecedents psiquiàtrics • Tractaments concomitants • Dominància manual
Antecedents familiars	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis febrils • Epilèpsia
Malaltia actual	<ul style="list-style-type: none"> • Edat de la 1ª crisi • Tipus de crisis • Recollida cronològica i minuciosa de la semiologia de les crisis: <i>tipus de símptomes, seqüència de la seva aparició, durada de les crisis, període postcrític...</i> • Predomini horari de les crisis, freqüència de presentació, desencadenants,... • Patologia psiquiàtrica associada • Altres patologies o tractaments concomitants

(DEI) i en ocasions aconseguix el **registre de crisis**. Són DEI:

- **Punta:** potencial punxegut, generalment negatiu, de 20-70 milisegons de durada i amplitud variable, que es diferencia de l'activitat de base i pot aparèixer aïlladament o de forma repetitiva. Poden tenir una distribució focal, multifocal o generalitzada.
- **Ona aguda:** Té les mateixes característiques que una punta, excepte una major duració, entre 70 i 200 milisegons.
- **Punta-ona:** punta seguida d'una ona lenta. La distribució pot ser focal o generalitzada. La freqüència de les descàrregues generalitzades s'associen a diferents tipus d'epilèpsia.
- **Polipunta:** Sèrie de dues o més puntes consecutives.
- **Polipunta-ona:** Successió de dues o més puntes associades a una o més ones lentes.

La presència de DEI té significació diagnòstica en epilèpsia, si bé un 2-3% de la població adulta i >5% de la població pediàtrica pot tenir DEI sense epilèpsia. Les tècniques d'activació habituals en EEG, hiperventilació, ELI, registre amb privació de son i registre durant el son, incrementen la detecció de DEI.

La **hiperventilació** és la millor tècnica d'activació de les absències. Un EEG amb privació de son incrementa de forma significativa la probabilitat d'enregistrar DEI, quan se sospita una epilèpsia generalitzada idiopàtica i no s'ha enregistrar DEI amb un EEG de rutina. En la *síndrome de Panayiotopoulos*, l' *epilèpsia benigna de la infància amb puntes centrotemporals*, l' *epilèpsia frontal nocturna autosòmica dominant*, l' *encefalopatia epilèptica amb punta-ona contínua durant el son* i la *síndrome de Landau-Kleffner* les DEI estan presents especialment o exclusivament durant el son.

Les exploracions **EEG efectuades durant les primeres 24 hores després d'una crisi augmenten la probabilitat d'enregistrar DEI (estudis classe III, grau de recomanació C)**. La

sensibilitat de l' EEG augmenta amb la realització d'EEG successius del 55 al 80-90%, fins a 3 EEG. A partir del 4º EEG normal, la rendibilitat diagnòstica d'un nou EEG és baixa. Un EEG normal no exclou el diagnòstic d'epilèpsia.

Monitorització Vídeo-EEG (VEEG)

El **VEEG** està indicat quan després d'una anamnesi i EEGs pertinents no aconseguim establir amb seguretat si es tracta o no d'epilèpsia i/o de quin tipus d'epilèpsia. L'objectiu del VEEG és el registre crític d'una o varies crisis.

El VEEG permet el registre simultani de la semiologia de les crisis, l' EEG i l' ECG, i possibilita la identificació de patrons EEG durant els episodis que determinin el diagnòstic i tipus d'epilèpsia, alteracions ECG que indiquin l'existència de patologia cardíaca o bé dades semiològiques atípiques sense alteracions en els registres EEG i ECG que suggereixin la presència de fenòmens no epilèptics.

El VEEG es útil per a: (grau de recomanació U):

- La **identificació de fenòmens paroxístmics**. La seva caracterització semiològica i classificació etiològica quan el tipus de crisi epilèptica i síndrome epilèptica no estan ben definides i pel diagnòstic diferencial entre crisis epilèptiques i altres fenòmens paroxístmics no epilèptics.
- La **coexistència de crisis epilèptiques i crisis psicògenes** o pseudocrisis en un percentatge no menyspreable de pacients fa del VEEG una exploració indispensable per a la confirmació del diagnòstic en aquells pacients amb epilèpsia mal controlada.
- L'**avaluació prequirúrgica** en pacients amb epilèpsia refractària per a caracteritzar i localitzar les crisis.
- La monitorització de l'estat de mal epilèptic, principalment quan tenen una duració supe-

rior a 60 minuts, per comprovar l'efectivitat del tractament i detectar crisis epilèptiques subclíniques i estats de mal subtils.

—El **diagnòstic de fenòmens paroxístics no epilèptics durant el son**, quan es realitza VEEG en estat de son.

Quant a la durada del VEEG, dependrà de les característiques del pacient i de l'epilèpsia; i sobretot de la freqüència de les crisis. Quan es tracta d'una avaluació prequirúrgica, la duració del VEEG sol ser de 4-6 dies. En l'actualitat, l'abaratiment dels aparells està permetent la realització de vídeo simultani en molts laboratoris d'EEG on es realitzen només EEG convencionals. Aquesta situació, encara que el registre VEEG sigui de curta durada i les possibilitats d'enregistrar una crisi escassa, significa un enriquiment indubtable en el procés diagnòstic. Ara bé, això no ha d'impedir la realització d'una monitorització VEEG de més duració en les situacions abans esmentades.

Magnetoencefalografia (MEG)

La MEG és una tècnica incruenta que registra l'activitat funcional cerebral, mitjançant la captació de camps magnètics. El seu ús està limitat pel seu elevat cost.

La combinació de les dades obtingudes per la MEG i l'EEG, donada la seva complementaritat, poden aportar informació molt valuosa en la correcta localització del focus epilèptic i la delimitació d'àrees eloqüents d'una manera no cruenta.

2.3. Tècniques d'imatge

RM i TAC cerebral

S'utilitzen per a identificar alteracions estructurals que requereixin un tractament específic i per ajudar en el diagnòstic etiològic o sindròmic. La **RM cerebral** és, per la seva sensibilitat, la prova d'elecció en l'avaluació del pacient epilèptic.

La TAC cerebral conserva el seu paper quan hi ha una contraindicació per a la RM i en l'avaluació d'una primera crisi al servei d'urgències. En un malalt amb una primera crisi, la TAC cerebral és suficient per a descartar lesions cerebrals que requereixin tractament urgent. La realització d'una TC a un nen amb una primera crisi amb recuperació de l'estat neurològic basal no està justificada.

En un segon temps i de forma programada s'ha d'efectuar una RM cerebral que ens permetrà identificar les lesions més freqüents associades a epilèpsia i que passen desapercebudes en una TAC per la seva baixa sensibilitat. La patologia més sovint relacionada amb *epilèpsia focal resistent és l'esclerosi mesial temporal, tumors glials de baix grau (astrocitoma grau I/II, oligodendroglioma), tumors de estirp neuronal (ganglioma, gangliocitoma, tumor neuroepitelial disembrionari), encefalomalàcia post-traumàtica i malformacions vasculares (cavernomes)*.

S'ha de realitzar un protocol RM específic per a l'epilèpsia, perquè aporta informació rellevant que passa sovint desapercebuda en un estudi de rutina. Les anomalies detectades en un pacient amb una epilèpsia temporal amb una RM convencional i amb una RM amb protocol específic d'epilèpsia passen de menys del 20% a més del 80% respectivament. A continuació s'exposa el protocol bàsic RM cerebral per a l'estudi de l'epilèpsia (taula II):

Constitueixen una excepció i **no es considera necessari la realització d'un estudi de neuroimatge** TAC o RM cerebral en les següents circumstàncies: 1) els nens que han patit una convulsió febril; 2) quan s'identifica una etiologia tòxicometabòlica; 3) en totes les síndromes electroclíniques classificades prèviament com idiopàtiques a qualsevol edat (p.ex. epilèpsia mioclònica juvenil) i benignes de la infància (p.ex. epilèpsia parcial benigna amb puntes centrotemporals).

Neuroimatge funcional

Es tracta de tècniques dirigides a localitzar el focus epilèptic. S'utilitzen habitualment a Unitats d'Epilèpsia en l'avaluació prequirúrgica de pacients amb una epilèpsia focal farmacoresistent, sense una clara lesió a la RM cerebral, amb lesions molt extenses unihemisfèriques, amb resultats no congruents en l'avaluació prequirúrgica, per planificar la col·locació d'estudis EEG-invasius i per delimitar les àrees eloqüents.

SPECT ictal/SISCOM

La tomografia per emissió de fotó simple o SPECT determina els canvis de perfusió cerebral relacionats amb les crisis epilèptiques. El fonament de l'SPECT ictal es basa en l'increment significatiu de la perfusió cerebral en les regions implicades en la generació de la crisi. Es pot mesurar mitjançant la utilització d'un radiotracador, habitualment l'HMPAO, que té capacitat per travessar la barrera hematoencefàlica i fixar-se dins la cèl·lula cerebral. La injecció s'ha de realitzar durant la crisi epilèptica, tot estant el pacient monitoritzat per vídeo-EEG, i requereix personal especialitzat en el maneig de material radioactiu i la col·laboració amb un servei de medicina nuclear.

L'SPECT ictal determina de forma no invasiva la zona d'inici ictal; és a dir, la regió epileptogènica. Una de les seves principals limitacions, és

que sovint mostra tant la zona d'inici de les crisis com les seves vies de propagació.

El procediment de l'SPECT interictal és similar, però es realitza quan el malalt està lliure de crisis per un període d'almenys 24 hores. Mentre l'SPECT ictal localitza la zona epileptogènica com una zona d'hiperperfusió, l'SPECT interictal ho fa com una zona d'hipoperfusió.

Quan es sostreuen els canvis de perfusió interictals als ictals, s'obtenen les zones que experimenten un increment de perfusió durant les crisis. El SISCOM (*Substraction Ictal SPECT Coregistered to MRI*) és el coregistra d'aquestes zones d'hiperperfusió amb la RM cerebral. El SISCOM millora la resolució anatòmica de l'SPECT i ha demostrat una major especificitat en la localització de la regió epileptogènica.

PET cerebral

La **tomografia per emissió de positrons** (PET) és una tècnica de neuroimatge funcional que utilitza marcadors radioactius, el més habitual el 18-F-fluorodeoxyglucosa (FDG), que injectat per via endovenosa, i després de travessar la barrera hematoencefàlica, es distribueix intracel·lularment de manera proporcional a la tasa de glicolisis, i proporciona una mesura directa de la demanda energètica cerebral.

El PET ens permet delinear la zona epileptogènica a partir de la informació obtinguda en el període interictal. Mostra en general una àrea d'hipometabolisme focal sobre la regió del còrtex cerebral que està implicada en la generació de les crisis epilèptiques.

La sensibilitat del PET-FDG en l'epilèpsia temporal és molt alta, del 70-85%, i sembla ser que menor en l'epilèpsia extratemporal. De totes maneres és molt útil en la identificació de malformacions del desenvolupament cortical o displàsies corticals, i mostra una àrea d'hipome-

Taula II.

Protocol de RM cerebral per a l'estudi de l'epilèpsia

Localitzadors	Localitzador sagital amb seqüència ràpida (15-30 seg).
Bloc 3D-T1	Adquisició en 3D-GE en T1, amb talls d'1mm. i vòxel isotròpic (pot fer-se amb matriu de 256x 224 en FOV de 250mm). Pla axial o (opcionalment) en coronal o sagital (7-8 min).
Talls axials EPI-GE o GE	Talls obliquats en la direcció de l'hipocamp, de tot l'encèfal, amb 4-5mm de gruix i un interval d'1mm. Matriu de 256x192 en FOV de 240 mm. (EPI: 30 seg. GE: 3min)-
Talls coronals T2	Talls obliquats perpendiculars a l'hipocamp, de 3mm. de gruix i 0-0.3 mm d'interval. Matriu de 512x512 (pot fer-se amb matriu de 512x 256 i interpolació a 512x512) en FOV de 22-24, abastant tot l'encèfal (6-8 min).
Talls coronals FLAIR	Talls en la mateixa localització que els T2, amb matriu de 256x 192 en FOV de 22-24 (5-6 min).
Opcional	Si la clínica no és típica d'epilèpsia temporal, convé afegir talls axials amb tècnica FLAIR i dades similars a l'adquisició coronal. Quan hi ha dades d'epilèpsia extratemporal es recomana afegir a més a més talls axials T2

tablisme fins i tot quan la RM cerebral ha estat normal.

Recentment el coregistre del PET-FDG amb la RM cerebral ha millorat la resolució espacial del PET i permet una millor delimitació de les àrees hipometabòliques.

RM funcional

La **RM funcional** permet l'estudi i localització d'aquelles regions cerebrals implicades en la realització d'una determinada tasca. Quan una regió cerebral és reclutada per realitzar una tasca, es produeix un canvi en la seva activitat cerebral que s'acompanya d'un augment de la perfusió cerebral, destinat a suplir les necessitats metabòliques d'aquesta regió. L'augment de la perfusió cerebral provoca un canvi en la concentració d'oxihemoglobina i desoxihemoglobina, anomenat efecte BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), que pot ser mesurat i quantificat en la RM funcional.

La RM funcional s'utilitza fonamentalment per a la localització no invasiva de regions corticals eloqüents. Les funcions més habitualment estudiades són el llenguatge, la funció motora, i amb menor freqüència la funció visual i la memòria.

3.

Tractament farmacològic de les epilèpsies

3.1. Tractament profilàctic

En diverses circumstàncies s'ha plantejat el tractament profilàctic de les crisis epilèptiques agudes associades a trauma cranial greu, infarts cerebrals o tumors cerebrals, com també el tractament d'una primera crisi sense factor agut precipitant. Tanmateix, ja que no hi ha evidència que els fàrmacs antiepilèptics de què disposem actualment siguin antiepileptogènics, no està indicat en general el tractament preventiu a llarg termini en pacients amb aquestes patologies o amb una primera crisi.

Profilaxi de crisis després d'intervencions neuroquirúrgiques: La **fenitoïna** (PHT) i la **carbamazepina** (CBZ) redueixen el risc de crisis agudes simptomàtiques (durant els primers dies després de la intervenció), però no el risc d'epilèpsia (a llarg termini) (**estudis classe I, recomanació classe A**). Ara bé, la necessitat d'introduir la CBZ lentament per a evitar efectes adversos i l'absència d'una formulació parenteral, el converteix en un fàrmac poc útil en aquesta situació.

Crisis posttraumàtiques: El tractament profilàctic amb PHT o **valproat** (VPA) és eficaç per evitar les primeres crisis (després del traumatisme), però no redueix la incidència d'epilèpsia o morbi-mortalitat del traumatisme (**recomanació classe A**). Per això s'aconsella el tractament únicament durant el període agut (durant una o dues setmanes).

Tumors o metàstasis cerebrals: No es recomana el tractament profilàctic per a pacients amb tumors cerebrals sense crisis. Així mateix, es considera apropiada la reducció progressiva i la suspensió eventual del tractament antiepilèptic després de la primera setmana postoperatòria, sempre que el pacient no hagi presentat cap crisi.

Crisis relacionades amb l'alcohol: El **lorazepam** (LZP) disminueix el risc de crisis agudes per privació alcohòlica, però no es recomana en la profilaxi a llarg termini.

Infarts cerebrals: La incidència acumulativa de presentar crisis no provocades en pacients amb accidents vasculars cerebrals sense història prèvia d'epilèpsia, arriba fins al 19 % als 6 anys. La incidència de crisis en el període agut (dues primeres setmanes de l'ictus) és del 3-5 %, la majoria en les primeres 24 hores. No obstant això, no s'ha demostrat que el tractament antiepilèptic redueixi la incidència d'epilèpsia i només està indicat durant el període agut si hi ha hagut crisi i en casos de crisis recurrents no agudes.

3.2. Recomanacions generals

En el moment d'iniciar un tractament s'han de fer una sèrie de recomanacions per intentar evitar o prevenir possibles factors precipitants de crisis epilèptiques.

A aquells malalts de qui sabem o sospitem que presenten una **resposta fotoparoxística**, els recomanarem que quan mirin la TV o altres pantalles ho facin en sales ben il·luminades, a certa distància i que si s'han d'apropar a la pantalla es tapin un ull amb la mà. Tapar-se un ull també és una mesura preventiva davant d'altres estímuls lluminosos intermitents.

Una **bona higiene vigília-son**, seguint un horari tan regular com sigui possible i evitant transgressions importants, és una recomanació important en les epilèpsies, principalment en les epilèpsies generalitzades idiopàtiques i en l'Epilèpsia Mioclònica Juvenil.

L'alcohol no està totalment contraindicat. No hi ha cap evidència que el consum moderat i ocasional d'alcohol provoqui una crisi epilèptica.

Tampoc hi ha cap motiu per prohibir el consum moderat de cafeïna o begudes amb cola. Només dosis elevades d'aquests productes sembla ser que podrien ser proconvulsivants.

3.3. Inici del tractament

La decisió d'iniciar el tractament dependrà del diagnòstic del tipus de malaltia o síndrome epilèptica. En més del 50% de casos després d'una primera crisi epilèptica, amb una història clínica acurada, un EEG i una prova de neuroimatge podem assolir un diagnòstic. Segons la síndrome o malaltia epilèptica que presenti el pacient, podrem decidir tal i com es detalla a continuació en aquesta guia, si hem d'iniciar o no tractament i en cas afirmatiu, quin és el fàrmac antiepilèptic (FAE) més indicat.

La nova definició d'epilèpsia es fonamenta, en l'evidència de factors que comportin un risc persistent de recurrència de crisis, sense necessitar l'aparició d'una segona crisi. Per tant, després d'una primera crisi epilèptica no provocada, l'objectiu serà corroborar que es tracta d'una crisi epilèptica, quin tipus de crisi epilèptica és i establir si hi ha factors de risc per epilèpsia.

Es consideren **factors de risc per epilèpsia:** 1) un EEG intercrític amb anomalies epileptiformes focals o generalitzades; 2) una lesió focal cortical cerebral; 3) retard mental o exploració neurològica anormal amb antecedents de patologia neonatal, meningoencefalitis, TCE o ictus.

El risc de recurrència després d'una primera crisi és molt variable, i atenent als factors de risc mencionats oscil·la entre el 23 i el 71%. Després d'una segona crisi el risc de recurrència als 2 anys és de més del 60%. Tot i així, si disposem del diagnòstic, el nombre de crisis és un element més en la presa de decisió per a la instauració del tractament amb FAE, però no l'únic.

A més a més, en la decisió de tractar s'ha de tenir en compte l'edat del subjecte, el sexe, la comorbiditat i la repercussió de les crisis en el seu entorn familiar i sociolaboral.

Tot seguit s'exposen una sèrie de suggeriments per a la indicació de tractament en la població adulta:

- No s'ha d'iniciar tractament amb FAE sense una **certesa raonable** en el diagnòstic.
- No es recomana iniciar tractament després d'una primera crisi, amb exploració neurològica, EEG i RM cerebral normals (**estudis classe I, recomanació classe A**). En aquest sentit argumentaríem que: 1) en molts casos és difícil obtenir un diagnòstic de certesa davant d'una primera crisi; 2) no hi ha evidència que el tractament precoç disminueixi el risc de patir una epilèpsia farmacoresistent, ni que modifiqui el curs de la malaltia. De fet, el 70% dels pacients assoleix una remissió superior als cinc anys amb o sense tractament; 3) no hi ha cap evidència que una crisi de durada breu pugui produir dany cerebral en l'ésser humà; 4) l'ús de FAE té un impacte potencial en l'estat neurocognitiu i pot associar-se amb d'altres efectes adversos.
- Una excepció al suggeriment anterior són els pacients d'edat avançada. En els ancians que han presentat una primera crisi tonicoclònica generalitzada, amb un EEG normal i alteracions inespecífiques en la neuroimatge i/o en l'exploració clínica, com per exemple una atrofia global cortical o la presència d'un deteriorament cognitiu lleu, l'opinió de la majoria dels experts és la d'iniciar tractament amb FAE a causa de la morbiditat d'aquests tipus de crisis en aquests pacients (**recomanació classe U**)
- En pacients amb una **crisi aguda simptomàtica** la recurrència és relativament baixa i en la major part dels casos *no està indicat el tractament a llarg termini*, especialment si les crisis esdevenen en el marc d'una privació enòlica o d'una alteració metabòlica [**estudis**

classe I, recomanació classe A]. D'altra banda, el tractament està indicat durant el període agut de la malaltia [**estudis classe I, recomanació classe A**].

El tractament mèdic comença amb la presa dels fàrmacs en monoteràpia en dosis estandarditzades. En aquells pacients que continuen amb crisis s'augmenta la dosi fins a aconseguir controlar-les o arribar a la dosi màxima tolerable. Els nivells plasmàtics serveixen de guia per al facultatiu, però no han de ser en si mateixos un element definitiu per impedir l'augment de la medicació per damunt dels nivells sèrics establerts per a poblacions.

Aproximadament el 50 % dels pacients responen a un primer fàrmac. En els pacients no controlats es procedeix a la substitució o a l'addició d'un nou fàrmac. Malauradament, només un petit percentatge dels pacients no controlats amb una primera medicació assoleixen el control quan es substitueix el primer fàrmac per un segon o un tercer.

L'elecció d'un FAE està determinada per l'eficàcia en el tipus d'epilèpsia concreta i pels efectes adversos que pugui comportar.

3.4. Retirada de la medicació antiepilèptica

Quan un pacient roman sense crisis durant un període de dos anys o més, en general s'ha de plantejar la decisió de retirar el tractament. Globalment un 31,2 % dels nens i un 39,4 % dels adults experimentaran una recurrència un cop retirada la medicació. Tot i així, no s'ha demostrat una diferència significativa entre la probabilitat d'aconseguir una remissió de dos anys entre els pacients que van tenir una recurrència després d'haver suprimit el tractament i aquells que el van continuar. És a dir, la supressió de la medicació antiepilèptica no modifica el pronòstic de l'epilèpsia a llarg termini.

Es consideren factors de **risc de recurrència**: 1) haver presentat crisis generalitzades tònico-clòniques, focals secundàriament generalitzades o mioclòniques; 2) seguir tractament amb més de dos FAE en el moment de la retirada de la medicació; 3) EEG anormal; 4) en relació inversament proporcional al temps que romangué lliure de crisis.

Es recomana una **retirada gradual de la medicació**, en setmanes o mesos. No s'ha establert un període òptim en el procés de retirada de la medicació.

Per la dificultat que comporta la decisió de retirar el tractament, i pel fet que la decisió es basa en l'acceptació del risc de recurrència per part del pacient, cal que la decisió es prengui de manera conjunta entre el metge i el pacient.

3.5. Tipus de crisi o d'epilèpsia i antiepilèptics d'elecció

Crisis focals

Les crisis focals són el tipus de crisis amb més prevalença (70 %). Dels pacients amb aquest tipus de crisi, el 50 % experimenten també crisis secundàriament generalitzades. **Tots els antiepilèptics clàssics, a excepció de l'etosuximida (ESM) o els nous antiepilèptics, estan indicats en el tractament de l'epilèpsia focal.** La CBZ, gabapentina (GBP), levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC), topiramato (TPM) i VPA són eficaços en el tractament inicial en monoteràpia en les crisis focals (**recomanació classe A**).

La **CBZ** és superior en eficàcia al VPA [**estudis classe I**].

La **LTG** és igual d'eficaç que la CBZ (**estudis classe I**) i és possible que sigui millor tolerada. Aquest darrer fet és possible que estigui sotmès a la introducció més o menys lenta de la CBZ.

El **LEV** és igual d'efectiu que la CBZ d'alliberació perllongada (**estudis classe I**).

Encara que PHT i fenobarbital (PB) han demostrat també la seva eficàcia en el tractament inicial en monoteràpia en les crisis focals, no es consideren fàrmacs de primera elecció, pel seu perfil d'efectes adversos a llarg termini.

Clobazam (CLB), lacosamida (LCM), pregabalina (PGB), i zonisamida (ZNS) són fàrmacs amb eficàcia en l'epilèpsia focal refractària.

Crisis generalitzades

No totes les crisis generalitzades responen als mateixos fàrmacs. Així FAE eficaços en el tractament de les crisis tònicoclòniques generalitzades poden empitjorar les absències o les crisis mioclòniques. Així CBZ, OXC, PHT, tiagabina (TGB) i vigabatrina (VGB) poden empitjorar les crisis d'absència, i CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, TGB i VGB poden empitjorar les crisis mioclòniques.

Tenint en compte que moltes malalties o síndromes epilèptiques associen diversos tipus de crisis epilèptiques generalitzades, es discuteixen més endavant els fàrmacs més indicats en cadascun d'ells.

Destacarem aquí els fàrmacs següents: CBZ, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM i VPA, que són eficaços en el tractament de les **crisi tònicoclòniques generalitzades**.

Aquests altres fàrmacs: ESM, LTG i VPA són eficaços en les **crisis d'absència**.

I aquests altres: CZP, LEV, TPM, VPA i ZNS són eficaços en les **crisis mioclòniques**.

Epilèpsia mioclònica juvenil

Hi ha una àmplia experiència clínica pel que fa al VPA en aquesta epilèpsia. Alguns estudis comparatius demostren una eficàcia a llarg termini superior a la LTG i una eficàcia semblant al TPM.

A més algun estudi demostra que pot ser eficaç controlant les crisis en el 80-90% dels casos a dosis baixes (<1000 mgr/dia) i amb nivells infraterapèutics. Tot això fa que es consideri **el VPA de primera elecció (estudis classe III, recomanació classe B)** si exceptuem les dones en edat

fèrtil, perquè existeix en aquest grup una gran controvèrsia sobre si és indicat de primera elecció VPA o LTG o LEV.

La LTG o el TPM (estudis classe III) s'han demostrat eficaços en el tractament de pacients amb aquest diagnòstic, en els quals prèviament havia fracassat el VPA. La LTG controlaria el 60% de pacients amb epilèpsia mioclònica juvenil. D'altra banda, s'han descrit casos d'agreujament de les mioclònies en pacients tractats amb LTG, fet pel qual es discuteix el seu ús en monoteràpia en aquesta indicació. El **LEV** sembla que també podria arribar a ser fàrmac de primera elecció, ja que estudis no comparatius, però amb un número petit de pacients, ha mostrat una eficàcia del 80%, semblant a la eficàcia del VPA (estudis classe III). La ZNS també s'ha mostrat eficaç, en alguns estudis, utilitzada en monoteràpia controlant el 69% de les crisis tonicoclòniques generalitzades (estudis classe III). Existeixen altres medicacions potencialment útils, com el clonazepam (estudis classe IV).

La PHT, CBZ, OXC, VGB i la TGB poden empitjorar el control de les crisis en pacients amb epilèpsia mioclònica juvenil, tot i que l'evidència és escassa (estudis classe IV).

Si bé, com ja hem dit, habitualment s'aconsegueix el control de les crisis en la majoria de casos, es tracta d'una entitat que es manté activa al llarg de la vida i que s'ha de mantenir la medicació efectiva per tal d'evitar recidives.

Epilèpsia d'absències infantil & Epilèpsia d'absències juvenil

Les crisis d'absència típica poden aparèixer en síndromes epilèptiques que tenen pronòstics i

necessitats terapèutiques diferents. **L'Epilèpsia d'Absències Infantil** cursa exclusivament amb crisis d'absència típica i, quan s'apliquen criteris clínics i electroencefalogràfics estrictes, evoluciona cap a la remissió abans dels 12 anys i mostra una taxa de recurrències a l'adolescència o a l'edat adulta inferior al 10%. L'Epilèpsia d'Absències Juvenil, en canvi, cursa amb altres crisis epilèptiques generalitzades en >80% dels malalts (tonicoclòniques, mioclòniques) i pot requerir de tractament indefinit, atès l'elevat risc de recurrència.

Els FAE de primera línia per al tractament de les **crisis d'absència típiques** són VPA, ESM i LTG tot i que l'eficàcia de cap d'ells ha estat comparada amb la del placebo en un assaig clínic randomitzat. Altres FAE útils en casos resistents o que no tolerin aquests tractaments són clobazam (CLB), clonazepam (CZP), LEV, TPM i ZNS [**recomanació classe U**].

Mentre VPA i LTG són considerats FAEs d'ample espectre eficaços enfront tots els tipus de crisis, l'ESM només ho és enfront les crisis d'absència. Segons un estudi randomitzat doble-cec en què es comparà l'eficàcia de tots tres, VPA i ESM mostren una eficàcia similar i superior a LTG en el control de les absències. En el mateix estudi, l'ESM mostrà un perfil d'efectes adversos sobre l'atenció més favorable que el VPA, motiu pel qual pot ser considerada **l'ESM com la de primera elecció per al tractament de l'Epilèpsia d'Absències Infantil** [**recomanació classe B**]. A Catalunya aquesta recomanació es veu limitada per la disponibilitat de càpsules però no de la suspensió que permeti la seva dosificació i administració al nen més petit.

En el cas de **l'Epilèpsia d'Absències Juvenil**, l'elevada coexistència d'altres tipus de crisis, fa que el **VPA sigui el tractament de primera elecció**, al qual es poden afegir els altres dos fàrmacs en cas de mal control de les crisis [**recomanació classe U**]. En el cas de **les dones** s'ha de

tenir present el risc de teratogenicitat del VPA i es poden considerar LTG, LEV, TPM o ZNS com de primera elecció [**recomanació classe U**].

L'ús de CBZ, PHT, PB, OXC, TGB i VGB està **contraïndicat** [**recomanació classe U**]. Un assaig clínic doble-cec amb GBP ha mostrat una falta d'eficàcia, però no un empitjorament de les absències [**recomanació classe B**].

Epilèpsies mioclòniques de la infància

Els FAE, considerats tradicionalment d'elecció per a les epilèpsies que cursen amb crisis mioclòniques, són el VPA i les benzodiazepines (BZD) (especialment el CZP). Altres fàrmacs eficaços enfront les crisis mioclòniques són PB, LEV, TPM i ZNS. El piracetam és utilitzat com a teràpia afegida en el tractament del mioclonus no epilèptic d'algunes epilèpsies mioclòniques progressives.

Amb alguna excepció, l'eficàcia d'aquests FAEs ha estat només observada a estudis retrospectius o prospectius oberts i no controlats, i la seva utilització a les síndromes epilèptiques amb crisis mioclòniques del nen no es fonamenta en el resultat d'assaigs clínics en aquestes indicacions.

La CBZ, PHT, GBP, OXC, PGB i VGB estan contraïndicades en les epilèpsies mioclòniques. La LTG, malgrat ser considerada eficaç enfront les crisis mioclòniques, **les pot empitjorar** també en alguns pacients [**recomanació classe U**].

Epilèpsia mioclònica del lactant

No existeix cap assaig clínic que avaluï l'eficàcia dels FAE en aquesta indicació. Diversos estudis retrospectius i casos clínics refereixen que

el VPA a dosis baixes controla fàcilment les crisis a la majoria de nens i la no resposta ha de fer qüestionar el diagnòstic [**recomanació classe U**].

Síndrome de Dravet

El VPA i el CLB són considerats els FAE de primera línia, però aquesta recomanació no es basa en cap assaig clínic. La majoria de malalts resulten refractaris a aquest tractament i en aquests casos, diversos estudis retrospectius o prospectius no controlats han demostrat l'eficàcia de bromurs, LEV, TPM i de la dieta cetogènica com a teràpia afegida. Dos assaigs clínics randomitzats doble-cec han demostrat **l'eficàcia de stiripentol afegit a VPA i CLB** [**recomanació classe A**]. El fet que hagi de ser prescrit com a medicació estrangera en limita el seu ús a Catalunya. La **LTG pot empitjorar les crisis**, especialment les mioclòniques [**recomanació classe U**].

Epilèpsia mioclonicoastàtica & Epilèpsia amb absències mioclòniques

No existeix cap assaig clínic que avaluï l'eficàcia dels FAE en aquestes indicacions. **El VPA és el FAE més utilitzat⁸, al qual es pot associar precoçment ESM, BZD (CLB i CZP) o LTG en casos resistents** [**recomanació classe U**]. En sèries petites de nens amb epilèpsia mioclonicoastàtica s'han referit respostes favorables al tractament hormonal i, sobretot a la dieta cetogènica que és referida com el tractament més eficaç en alguns estudis retrospectius [**recomanació classe U**].

Síndromes epilèptiques idiopàtiques benignes de la infància

Hi ha nens que presenten crisis epilèptiques recurrents i que és qüestionable la utilització del

terme ‘epilèpsia’ ja que no presenten una ‘condició crònica que cursa amb crisis epilèptiques recurrents’, sinó un trastorn transitori edat-dependent en què les crisis són poc freqüents. Entre les **síndromes epilèptiques idiopàtiques benignes** reconegudes per la ILAE, hi trobem les *Convulsions Infantils Benignes, la síndrome de Panayiotopoulos i l’Epilèpsia Rolàndica*. **En aquests casos no s’aplica la recomanació genèrica d’iniciar el tractament antiepilèptic després de la segona crisi i aquest es pot obviar o indicar només en cas d’evolucions atípiques [recomanació classe U]**. La recent proposta de la ILAE sobre terminologia i classificació, que desaconsella la utilització dels termes ‘idiopàtic’ i ‘benigne’, recomana la utilització del terme ‘autolimitat’ per referir-se a aquestes síndromes electroclíniques.

Epilèpsia benigna del lactant

(o Convulsions Infantils Benignes)

No existeixen assaigs clínics que hagin investigat l’eficàcia dels FAE en aquesta indicació, tant pel que fa a les formes esporàdiques com familiars. Estudis retrospectius han referit **l’eficàcia de CBZ, PB i VPA [recomanació classe U]**.

Síndrome de Panayiotopoulos

No existeixen assaigs clínics que hagin investigat l’eficàcia dels FAEs en aquesta indicació. Estudis retrospectius han referit **l’eficàcia de CBZ, PB, LEV i VPA [recomanació classe U]**.

Epilèpsia benigna amb puntes centrotemporals

(Epilèpsia Rolàndica)

El **sultiame i la GBP són poc utilitzats malgrat ser els únics FAE que han demostrat la seva eficàcia** en assaigs clínics randomitzats doble-cec **[recomanació classe B]**. Amb **l’excepció de la ESM, la resta de FAE tenen efecte antífocal i són, per tant, potencialment efica-**

ços [recomanació classe U]. A Europa, el VPA és el més utilitzat seguit de CBZ i OXC. Aquests darrers poden, de forma infreqüent, produir un agreujament paradoxal de les crisis o induir una situació de punta-ona contínua durant el son per la qual cosa s’han d’evitar en nens que mostren una marcada activació de les anomalies epileptiformes durant el son **[recomanació classe U]**.

Síndrome de Landau-Kleffner i síndromes epilèptiques amb Punta-Ona Contínua durant el Son

Es tracta d’encefalopaties epilèptiques en què els FAE tenen poc efecte sobre les anomalies electroencefalogràfiques, però en les quals, les crisis epilèptiques convulsives poden ser poc freqüents i fàcilment controlables amb el tractament. Diversos estudis retrospectius i prospectius oberts han demostrat **l’eficàcia de BZD, ESM, LTG, LEV, sultiame, VPA i el tractament hormonal**, però cap d’aquests ha estat avaluat en assaigs clínics en aquesta indicació **[recomanació classe U]**. La **PHT, el PB i, sobretot la CBZ, poden controlar les crisis, però es consideren contraindicats pel risc d’empitjorar el traçat EEG i la disfunció neurocognitiva [recomanació classe U]**.

La majoria d’experts recomanen l’administració combinada de VPA i de dosis altes de BZD o ESM abans d’administrar el tractament hormonal, que és considerat com el més eficaç. Aquest consisteix en corticoides a dosis altes durant períodes prolongats malgrat que no estiguin clares ni la dosi ni la durada òptima del tractament **[recomanació classe U]**.

S’ha referit també de forma anecdòtica l’eficàcia de les gammaglobulines endovenoses i de la dieta cetogènica. En **casos refractaris** al tracta-

ment mèdic es poden considerar **l’estimulador vagal o la transecció subpial múltiple [recomanació classe U]**.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Els pocs estudis disponibles han investigat l’eficàcia d’un FAE per a determinats tipus de crisis, però no el seu efecte global sobre el control de les crisis o l’evolució dels malalts. No hi ha estudis de classe I o II sobre l’eficàcia d’un tractament administrat en monoteràpia o en fases incipients de la malaltia. **El VPA és considerat el FAE de primera elecció atès el seu ampli espectre d’acció i el baix potencial d’agreujament de crisis**, tot i que l’evidència de què se’n disposa es limita a estudis oberts i no existeix cap assaig clínic que l’hagi avaluat en aquesta indicació **[recomanació classe U]**.

En canvi, diversos assaigs clínics aleatoritzats han demostrat **l’eficàcia de felbamat (FBM), LTG, rufinamida i TPM** administrats com a teràpia afegida **[recomanació classe B]**. En tots aquests estudis els FAE són administrats en politeràpia i comparats amb placebo, però no es comparen entre ells per la qual cosa es fa difícil establir si un és més eficaç que la resta. **Altres fàrmacs eficaços** segons les observacions d’estudis oberts o retrospectius **són BZD, LEV, VGB, ZNS, corticoides i gammaglobulina endovenosa [recomanació classe U]**.

Altres estudis no controlats han demostrat també l’eficàcia de **mesures no farmacològiques** en el control de les crisis, que inclouen la **dieta cetogènica, l’estimulador vagal, la callosotomia i l’estimulació talàmica [recomanació classe U]**.

L’objectiu del tractament és generalment una reducció de les crisis més incapacitants i no el con-

trol absolut de les crisis. L’existència de diversos tipus de crisis i la seva refractarietat obliga habitualment a l’administració de FAE en politeràpia, i per tant, augmenta la possibilitat d’efectes adversos o d’agreujament paradoxal de les crisis. A més, FAE que poden ser adequats per un tipus de crisis poden agreujar-ne d’altres. Per exemple, **les BZD són considerades FAE de primera línia, però poden precipitar l’aparició d’un status epilepticus tònic especialment quan s’administren per via endovenosa [recomanació classe U]**. La **CBZ, PHT, PB i GBP són poc efectives o fins i tot poden exacerbar les crisis [recomanació classe U]**.

Síndrome de West (Espasmes infantils)

El **tractament hormonal (ACTH i corticoides) i la VGB són els FAE de primera línia** i els únics que han estat avaluats en assaigs clínics en aquesta indicació. D’entre els tractaments de segona línia, el FAE clàssic més utilitzat és el **VPA** i diversos estudis no controlats suggereixen també l’eficàcia de **FBM, LTG, LEV, nitrazepam, TPM i ZNS [recomanació classe U]**.

La **VGB** és més eficaç que el tractament hormonal en pacients amb **espasmes infantils secundaris a Esclerosi Tuberosa i és considerat el tractament de primera elecció** per a aquest grup etiològic **[recomanació classe B]**.

A les formes criptogèniques o secundàries a malalties diferents a l’Esclerosi Tuberosa, el tractament hormonal és més eficaç que la VGB a les 2 setmanes d’iniciat el tractament, tot i que no s’observen diferències en el control de crisis als 14 mesos d’edat. **En el cas dels espasmes infantils criptogènics, el tractament hormonal s’associa a un millor pronòstic cognitiu als 4 anys d’edat, diferència que no s’obser-**

va a les formes simptomàtiques [recomanació classe C]. Amb el tipus *ACTH versus corticoides*, la dosi, i la durada idònies del tractament hormonal són desconegudes, però **solen recomanar-se pautes curtes** (i.e. 2 setmanes a dosis màximes seguides de pauta descendent) per limitar els efectes adversos del tractament [recomanació classe U].

Malgrat aquests resultats, **a Europa la VGB és la més utilitzada de primera elecció** sigui quina sigui l'etiologia, fet que respon probablement a la facilitat del seu ús i a la menor incidència d'efectes adversos a curt termini. **En cas de ser eficaç pot mantenir-se durant 6-9 mesos** [recomanació classe U].

L'eficàcia de la **dieta cetogènica** ha estat demostrada en estudis prospectius oberts i alguns autors en proposen una indicació precoç tan bon punt es documenta l'absència de resposta a la vigabatrina o al tractament hormonal [recomanació classe C].

Tal i com s'esmenta a l'apartat de *Convulsions neonatals*, s'ha de considerar la possibilitat d'un error congènit del metabolisme que requereixi del suplement vitamínic o tractament dietètic pertinent. Sense aquests tractaments, el pronòstic neurològic i de control de crisis d'aquestes malalties és quasi universalment infaust.

3.6. Tractament farmacològic en situacions especials

Convulsions neonatals

La majoria de **convulsions neonatals** són agudes simptomàtiques i el seu pronòstic vindrà determinat fonamentalment per l'etiologia subjacent. En aquest context segueix essent controvertit el paper de les crisis en el pronòstic neurocognitiu, la necessitat de tractar les freqüents crisis subclíniques o el FAE a administrar.

El **PB**, i en menor mesura, la **PHT** són els FAE més utilitzats malgrat que un assaig clínic randomitzat demostrés que ambdós són eficaços en menys del 50% dels casos [recomanació classe B].

En casos resistents s'han utilitzat VPA, TPM i LEV tot i no disposar-ne de l'aprovació i desconèixer-ne la farmacocinètica i dosificació adequades a aquesta edat. En algunes **formes greus d'encefalopatia epilèptica neonatal** (*síndrome d'Ohtahara i l'encefalopatia epilèptica mioclònica precoç o síndrome d'Aicardi*) es pot **utilitzar el tractament hormonal amb ACTH o corticoides**. Els estudis que han investigat qualsevol d'aquests tractaments es limiten però, a casos clínics o sèries petites [recomanació classe U].

La síndrome de **convulsions neonatals benignes**, en la seva forma familiar o esporàdica, mostra habitualment un bon pronòstic de crisis a curt termini; per la qual cosa es pot obviar el tractament en pacients que presentin poques crisis o, en cas d'instaurar-lo, retirar-lo precoçment passat el període neonatal [recomanació classe U].

S'ha de considerar la possibilitat d'un error congènit del metabolisme ja que, en alguns casos, el tractament substitutiu permetrà controlar unes crisis que resulten habitualment refractàries al tractament antiepilèptic. Per aquest motiu, es recomana l'assaig amb **piridoxina 50-100 mg per via endovenosa o, preferiblement, de piridoxal fosfat 50-100 mg/kg/dia en 6 dosis per via oral** per descartar la possibilitat d'**epilèpsies piridoxin-sensibles** sense esperar el resultat dels estudis genètics o bioquímics (tot i que hi ha qui ho indica també pressuposant un possible efecte beneficiós inherent a la vitamina). Aquesta **recomanació és extensible a tota epilèpsia criptogènica d'inici durant els primers 2-4 anys d'edat especialment en el cas d'aquelles amb inici neonatal, refractàries al tractament o que coexisteixin amb retard del desenvolupament** [recomanació classe U]. Altres tractaments a considerar són la **biotina** (10-100 mg/dia pel dèficit de biotinidasa), **l'àcid folínic** (2-3 mg/kg/dia per a les crisis sensibles a àcid folínic), la **creatina** (300-400 mg/kg/dia per als dèficits de creatina cerebral) i la **L-serina** (300-500 mg/kg/dia pel dèficit de serina), atès que totes aquestes malalties debuten característicament durant el període neonatal o la lactància.

Convulsions febrils

L'administració continuada de **VPA o PB, o el tractament intermitent amb diazepam (DZP) durant els processos febrils redueix la recurrència de les convulsions febrils** [recomanació classe B].

Fins fa uns anys era pràctica habitual indicar el tractament amb PB durant llargs períodes de temps. S'ha demostrat però que **els nens amb convulsions febrils que reben tractament amb PB mostren un coeficient intel-**

lectual mig inferior al dels que reben placebo i que aquesta diferència es manté més enllà de suspès el tractament [recomanació classe B].

La majoria de nens amb convulsions febrils simples no requereixen de cap tractament ja que el risc supera el potencial benefici. D'una banda, hi ha l'esmentat risc de toxicitat neurocognitiva que és inherent a qualsevol tractament antiepilèptic; i de l'altre, que les convulsions febrils en si mateixes no tenen morbiditat, la recurrència (> 3) és infreqüent, i el tractament no redueix el risc d'una eventual epilèpsia. Malgrat aquesta recomanació genèrica, es pot considerar **en cas de recurrències freqüents, sobretot si es tracta de convulsions febrils atípiques. Cas que es consideri necessari, el VPA és el FAE d'elecció** [recomanació classe U]. L'administració profilàctica intermitent de diazepam durant els processos febrils és una alternativa, però la seva eficàcia es veu limitada en nens a qui la convulsió es presenta poc després d'aparèixer la febre.

El tractament d'emergència indiscriminat amb BZD transmucoses no està justificat i ha de limitar-se a aquelles convulsions de durada superior a 5 minuts. El **midazolam (MDZ) bucal és més eficaç que el DZP rectal** i permet ajustar la dosi al pes del nen (0,5 mg/kg) [recomanació classe C]. Es poden administrar 2 dosis separades per un mínim de 5 minuts. **No s'aconsella l'administració de més de 2 dosis, ja que augmenta el risc de depressió respiratòria** sense augmentar-ne significativament l'eficàcia [recomanació classe C].

El tractament **antitèrmic amb paracetamol o ibuprofè no redueix el risc de recurrència** i la seva indicació és només la de millorar el confort del nen [recomanació classe B].

Estat de mal epilèptic

Definició operativa

Crisi convulsiva de més de 5 minuts de durada o repetició de dues crisis convulsives sense recuperació de consciència entre aquestes.

Crisi no convulsiva o repetició de dues o més crisis no convulsives durant més de 30 minuts.

TRACTAMENT DE L'ESTAT EPILEPTIC CONVULSIU GENERALITZAT

Recomanació

El tractament inicial més efectiu són les BZD endovenoses (recomanació classe A). El VPA i la PHT com a fàrmacs de segona línia tenen similitar eficàcia (recomanació classe C).

Tractament prehospitalari o si no hi ha accés venós:

- Midazolam 15 mg IM (0.3-0.5 mg/kg a nens).
- Midazolam oral (entre geniva i galta): 5 mg (0.3 mg/kg a nens).
- Diazepam rectal 10-15 mg (0.3 mg/kg a nens).

Tractament hospitalari:

- Tub de Göedel.
- Aspiració de secrecions + oxigen al 30 % ventimask.
- Monitorització TA i Freqüència cardíaca.
- Col·locació de dos accessos venosos.
 - ANALÍTICA: BM Test + funció renal, hemograma, ionograma, nivells de fàrmacs.
- Si no han cedit les crisis:

Primera fase

1. DIAZEPAM 10 mg 1 ampolla IV lenta (2-3 mn)
2. + VPA 30 mg/kg en bols de 5 mn o + PHT 20 mg/kg en bols a < 50 mg/mn
3. + TIAMINA 100 mg en 100 ml SSF en 10 mn. (????)

alternatives:

 - a. + PHT 20 mg/kg en bols + DEPAKINE 30 mg/kg en braços diferents
 - b. + LEV 1500 mg en bols lent i repetir als 15 mn.

— Controls

1. Monitorització TA-FC-saturació.
2. Diüresi horària.
3. BM test horari.

Segona fase

Si les crisis no cedeixen quan acaba la perfusió de PHT, VPA i/o LEV:

— Intubació orotraqueal i pas a Cures Intensives

— Administració de:

- Midazolam IV:

bols: 0.2-0.3 mg/kg (2-4 mg/mn)

perfusió: 0.1-2 mg/kg/hora o

- Propofol IV: NOMES A ADULTS!

bols: 1-2 mg/kg bolus lent

perfusió: 2-10 mg/kg/hora o

- Tiopental IV: bols: 3-5 mg/kg (30 segons) repetir bols de 50 mg cada 2-3 minuts fins parada de la crisi. perfusió: 3-5 mg/kg/hora

— Assolir EEG en salves de supressió 24-48 hores, i retirada gradual.

TRACTAMENT DE L'ESTAT EPILEPTIC NO CONVULSIU- PARCIAL SIMPLE I PARCIAL MOTOR

Fase prehospitalària i tractament general idèntic al previ.

Recomanació

El fàrmac inicial en tot estat no convulsiu és una BZD intravenosa (recomanació classe C).

Primera fase

— DIAZEPAM 10 mg 1 ampolla IV lenta (2-3 mn)
+ VPA 30 mg / kg en bols de 5 mn

alternatives:

- a. + PHT 20 mg/kg en bols a < 50 mg/mn
- b. + PHT 20 mg/kg en bols + VPA 30 mg/kg en braços diferents
- c. + LEV 1500 mg en bols lent i repetir als 15 mn
- d. + VPA 30 mg/kg + LEV 1500 mg en bols

Segona fase

S'intentarà evitar l'ingrés a Cures Intensives amb teràpies agressives individualitzant els casos (cal ser més agressius si hi ha depressió greu del sensor, complicacions sistèmiques i en epilèpsies amb lesió subjacent).

TRACTAMENT DE L'ESTAT D'ABSÈNCIES O MIOCLÒNIC IDIOPÀTIC

Tractament prehospitalari idèntic al previ

Primera fase

— DIAZEPAM 10 mg 1 ampolla IV lenta (2-3 mn)
+ VPA 30 mg / kg en bols de 5 mn

alternatives:

- a. + LEV 1500 mg en bols lent i repetir als 15 mn
- b. + VPA 30 mg/kg + LEV 1500 mg en bols
- c. + TPM 100 mg/12 h per VO o SNG

Epilèpsia infantil

Les causes, pronòstic i necessitats terapèutiques de les epilèpsies en el nen són molt variades. Per decidir sobre el tractament més apropiat, cada nen requerirà d'una avaluació multiaxial en la qual es prendran en consideració tant el tipus de crisis epilèptiques o el diagnòstic sindròmic, com les característiques del nen (edat, sexe, comorbiditat) i els FAE disponibles. L'atenció ha de dirigir-se no només al tractament de les crisis, sinó també al dels freqüents trastorns associats (trastorns d'aprenentatge, TDAH, trastorns del son) que puguin beneficiar-se d'un tractament específic.

Els principis del tractament són anàlegs als de l'adult, però amb els següents matisos:

- Hi ha molt poca evidència que guiï la selecció del tractament antiepilèptic al nen. Segons la revisió de la ILAE sobre el grau d'evidència en favor de la monoteràpia d'inici en situacions particulars, només la **OXC per al tractament de les crisis focals** va assolir **un nivell A d'evidència**. En canvi, no s'identificà evidència de nivell A o B per guiar la monoteràpia d'inici en nens amb epilèpsies que cursen amb crisis d'absència o tonicoclòniques generalitzades, o en el cas de síndromes tan freqüents com l'Epilèpsia Rolàndica o l'Epilèpsia Mioclònica Juvenil.
- La farmacocinètica d'alguns FAE pot canviar en nadons, lactants i nens respecte als adults. El volum de distribució d'alguns FAE és inversament proporcional a l'edat, el que determina la necessitat de dosis de càrrega superiors en el nen més petit per assolir concentracions similars a l'adult. En canvi, en els nadons la hi-poalbuminèmia relativa determina que la concentració total de FAE amb una alta unió a proteïnes (PHT, VPA) pugui infravalorar la concentració de la fracció lliure activa. A més, el metabolisme hepàtic és lent i prolonga la vida mitja dels FAE metabolitzats per aquesta via.
- Al risc de toxicitat neurocognitiva dels FAE, en el nen s'hi afegeix el risc d'interferir amb el desenvolupament psicomotor. Per exem-

ple, s'han d'intentar evitar els barbitúrics o les benzodiazepines, ja que produeixen hipèractivitat o somnolència amb més freqüència que altres tractaments.

- Les reaccions idiosincràtiques cutànies (rash, síndrome de Stevens-Johnson) són més freqüents en nens que en adults, especialment en el cas de la LTG.
- El risc de toxicitat hepàtica greu per VPA en el nen d'edat inferior a 2 anys és 1/600 (respecte a un risc global de 1/20.000), i aquest és especialment elevat en cas de politeràpia o de comorbiditat que pugui traduir l'existència d'un error congènit del metabolisme subjacent (malalties mitocondrials, defectes de la betaoxidació, trastorns del cicle de la urea). La utilització de carnitina per prevenir-la és controvertida.
- Algunes de les epilèpsies que debuten en el nen persistiran a l'edat adulta. Cas d'anticipar-ne aquest curs, s'han de fer les mateixes consideracions respecte al gènere que es fan a l'adult (p.ex. considerar alternatives al VPA en nenes amb sospita d'Epilèpsia Mioclònica Juvenil o d'altres epilèpsies en què es preveu la necessitat de tractament fins a l'entrada de l'edat reproductiva).
- A l'hora de decidir el tractament s'ha de considerar l'existència de presentacions fàcils d'administrar (solucions, sobres o dispersables) i la seva palatabilitat. Davant d'una efectivitat que pugui *a priori* ser considerada similar, s'escolliran aquells FAE amb presentacions més fàcils d'administrar.
- El risc de recurrència en forma d'una epilèpsia refractària després de retirar el tractament antiepilèptic és molt inferior que a l'adult, cal tenir present que això no és habitualment un condicionant per intentar-ne la retirada.
- Sovint els FAE són utilitzats *fora d'indicació* (bé per l'edat o pel tipus d'epilèpsia) i això ha de ser prèviament informat a les famílies i obtenir-ne el consentiment informat.
- S'ha de considerar la possibilitat d'epilèpsies secundàries a trastorns metabòlics, especialment en aquells pacients amb epilèpsia refrac-

tària d'inici precoç que coexisteix amb una altra morbiditat neurocognitiva. Aquestes epilèpsies acostumen a resultar refractàries al tractament si no s'instaura un tractament específic (p.ex. dieta cetogènica en cas de dèficit de GLUT1, vitamines i cofactors en les entitats esmentades a l'apartat de *Convulsions neonatals*).

- S'ha d'evitar el paternalisme i fer al nen i les famílies participants del procés de presa de decisions.

Ancians

Apliquem el concepte vell a pacients de més de 65 anys. Cal considerar, no obstant que a nivell de disfunció renal i hepàtica, els límits són poc clars i caldrà individualitzar els casos.

En general, en aquesta població trobarem:

- Crisis predominantment parcials.
- Crisis simptomàtiques.
- Medicació múltiple amb possibles interaccions.
- Trastorns en la farmacocinètica dels antiepilèptics.
- Els efectes adversos solen ser de dosiddependència i en relació a la velocitat d'introducció del fàrmac.

Inici de tractament

Crisi única amb factors que afavoreixen la seva repetició. En general sempre que les crisis no són simptomàtiques agudes.

Fàrmacs recomanats (només els aprovats en monoteràpia). Les dosis d'inici, escalada i dosis de manteniment, es detallen en la taula III. Cal tenir present també les següents característiques:

- Fàrmacs d'eliminació renal preferent (quantificable): LEV, GBP, TPM
- Fàrmacs administrables en una sola dosi: LTG
- Fàrmacs amb pocs efectes adversos cognitius: LEV, GBP, LTG

Taula III:

Dosis d'inici, escalada i dosis de manteniment dels fàrmacs recomanats en els vells (>65 anys)

FÀRMAC	Dosi Inici	Increment	Interval	Manteniment	Preses
LEV	250 mg/12 h	500 mg/dia	7-14 dies	1000-2000	2
GBP	300 mg/24 h	300 mg/dia	3 dies	900-1800	3
LTG	25 mg/24 h	25 mg/dia	14 dies	100-200	1
TPM	25 mg/12 h	50 mg/dia	7 dies	100-200	2
CBZ	100 mg/12 h	100 mg/dia	7 dies	600-900	3
VPA	200 mg/24 h	200 mg/dia	3-7 dies	600-1000	2
PHT	100 mg/12 h	50 mg/dia	Segons nivells-clínica	200-300	2
PB	50 mg/24 h	50 mg/dia	14 dies	100-150	1
OXC	150 mg/12 h	300 mg/dia	7 dies	600-900	2

Cal calcular l'aclariment de creatinina per a aquells fàrmacs d'eliminació eminentment renal.

Aclariment de cretinina:

$$\frac{(140 - \text{edat en anys}) \times (\text{Pes en kilograms})}{\text{Creatinina sèrica en mg/dl} \times 72 \text{ mg}}$$

<http://www.hepagastro.org/Scores/ClearanceCreatina.htm> (càlcul directe)

- Fàrmacs amb assajos clínics en aquest grup d'edat: LTG i GBP.
- Els efectes adversos més importants en els vells són els següents en funció del tipus de FAE:
 - LEV: somnolència, mareig, irritabilitat.
 - GBP: somnolència, mareig.
 - LTG: insomni, exantema excepcional en monoteràpia.
 - TPM: pèrdua de pes, bloqueig de la parla, li-tiasi, glaucoma.
 - CBZ: mareig, atàxia, osteoporosi.
 - VPA: somnolència, lentitud de la marxa i pen-sament, tremolor.
 - PHT: mareig, atàxia, osteoporosi, risc d'into-xicació fàcil.
 - PB: somnolència, espatlla dolorosa, osteopènia.
 - OXC: mareig, atàxia, hiponatrèmia.

Recomanacions: **La introducció dels fàrmacs antiepilèptics en els vells s'ha de fer amb dosis més baixes i a menor velocitat (recomanació classe B) i s'evitarà al màxim la politeràpia (recomanació classe B)**

Malalties mèdiques

Insuficiència renal

La insuficiència renal condiona una alteració en la velocitat d'eliminació de determinats antiepilèptics (VGB, GBP, TPM, OXC, LEV, PGB, LCM) i alteracions en el contingut proteic de la sang, que motiva alteracions farmacocinètiques en pacients que es mediquen amb fàrmacs amb elevada fixació proteica (PHT, CBZ, VP, TGB). Ja que és difícil la quantificació d'aquesta interacció per la impossibilitat de mesurar els nivells de fàrmac lliure, es recomana:

- No emprar fàrmacs amb **eliminació renal mínima** com VGB, GBP, LEV, OXC, TPM, PGB LCM massiva i si cal, ajustar-ne la dosi segons l'aclariment de creatinina.
- **Emprar fàrmacs amb eliminació primordialment hepàtica** (VP, PHT, CBZ, TGB,

ZNS). En cas de ser fàrmacs amb elevada fixació proteica s'han d'administrar dosis més baixes d'inici i fer-ne una valoració segons els efectes adversos.

Per altra banda, els pacients amb nefropatia crònica en tractament amb hemodiàlisi necessitaran suplementes de dosi després de cada sessió i en cas que prenguin fàrmacs enormement eliminables amb aquesta tècnica (hidrosolubles i de mida petita: VGB, GBP, LEV, OXC, TPM, PGB LCM) (taula IV).

Recomanacions: **En malalts amb insuficiència renal greu, i ús crònic de fàrmacs antiepilèptics caldrà emprar especialment fàrmacs com el VPA, PHT i CBZ (recomanació classe C).**

Insuficiència hepàtica

Els fàrmacs més indicats seran aquells que no són metabolitzats pel fetge o que ho són en grau petit (VGB, GBP, TPM, LEV, PGB, LCM). No obstant, en casos d'insuficiència greu, la coexistència d'insuficiència renal aconsella administrar fins i tot aquests fàrmacs.

S'evitarà especialment l'administració a nens de fàrmacs que puguin desencadenar una encefalopatia hepàtica (BZD, barbitúrics) i fàrmacs relacionats amb hiperamonièmia o hepatotoxicitat greu (VPA).

S'ha de recordar que en la insuficiència hepàtica no són recomanables els fàrmacs que es lliguen molt a proteïnes, pel seu increment de nivells lliures, ja que existeix una hipoalbuminèmia marcada.

En **pacients amb hepatopatia crònica greu, es recomana l'ús de fàrmacs amb eliminació renal massiva com el LEV, GBP, OXC, PGB i TPM (recomanació classe C).**

Malalties psiquiàtriques

La freqüent comorbilitat psiquiàtrica de la po-

Taula IV.

Fàrmacs antiepilèptics: ajust de dosificació en la insuficiència renal i en la diàlisi

	60-89	30-59	15-29	< 15	Dosis Postdialisi
PHT	100-150 TID (BID-QD)	100-150 TID (BID-QD)	100-150 TID (BID-QD)	100-150 TID (BID-QD)	NO
PB	50-150 QD	50-150 QD	50-150 QD	50-100 QD	CALCULAR
CBZ	200-400 TID	200-400 TID	200-400 TID	200-400 TID	NO
VP	200-500 TID (BID)	200-500 TID (BID)	200-500 TID (BID)	200-500 TID (BID)	NO
GBP	400-600 TID	200-300 BID	200-300 QD	100-150 QD	Supl 125-250
LEV	500-1000 BID	250-750 BID	250-500 BID	250-500 BID	250-500
TPM	100-200 BID	50-100 BID	50-100 BID	50-100 BID	50-100
ZNS	100-400 QD	100-400 QD	¿?	¿?	¿?
OXC	300-600 BID	300-600 BID	50% dosi inicial	¿?	¿?
LTG	100-500 QD	¿?	¿?	¿?	¿?
TGB	32-56 TID	32-56 TID	32-56 TID	32-56 TID	No
PGB	75-300 BID	25-150 BID	25-75 BID	25-75 QD	25-100
LCM	50-200 BID	50-200 BID	< 250 mg / dia ¿?	< 250 mg / dia ¿?	50 % de la dosi

¿? Poques dades, precaució.

QD un cop al dia; BID dos cops al dia;TID: tres cops al dia.

CALCULAR: Dosi de càrrega = 0.70 L/Kg \times Canvi de concentració desitjat en mg/L.

blació amb epilèpsia farmacoresistent aconsella evitar fàrmacs amb efectes adversos de tipus psiquiàtric (encara que siguin només ocasionals):

— **Psicosi**: s'ha descrit especialment amb VGB, TPM, LEV, ZNS

— **Depressió**: descrita especialment amb TPM, TGB, LEV.

— **Ansietat**: descrita essencialment amb LEV i ZNS

D'una altra banda, en cas de **depressió** es recomanarà l'ús de fàrmacs com LTG, CBZ, OXC, LTG.

En casos **d'ansietat** prominent són recomanables les BZD, la GBP y la PGB.

En casos de **psicosi**, caldrà valorar l'ús dels mateixos fàrmacs que en la depressió major, encara que no hi ha una experiència clara.

Finalment, es recomana evitar fàrmacs amb un elevat potencial epileptogèn: bupropion, tricíclics, neurolèptics típics. L'ús d'inhibidors de la recaptació de la serotonina o recaptadors duals i dels neurolèptics atípics sembla força segura.

Malalties Cardiovasculars

S'ha d'evitar l'ús de fàrmacs que **interaccionin amb l'acenocumarol** (VPA, CBZ, PHT, PB).

S'ha de considerar l'efecte **allargador del PR** amb fàrmacs com la PHT CBZ, OXC, PGB, LCM i LTG en pacients amb bloquejos de conducció cardíaca.

En pacients amb **trastorns del ritme cardíac cal evitar l'ús de fàrmacs amb potencial increment del PR** (CBZ, OXC, PGB, LTG, PHT, LCM) (**recomanació classe C**).

Malalties Infeccioses

Hem de considerar l'ús de fàrmacs sense potencial inductor o inhibidor enzimàtic que puguin

disminuir-ne l'eficàcia o afavorir-ne la seva sobredosificació. A més, alguns antiretrovirals poden influir negativament en les concentracions de fàrmacs antiepilèptics induïbles (PHT CBZ, PB, VPA, LTG) Aquesta consideració serà molt important en el tractament de la SIDA la tuberculosi i la neurocisticercosi.

Recordem que les quinolones, l'imipenem i les cefalosporines són fàrmacs epileptògens especialment per a la població amb insuficiència renal i d'edat avançada.

Gestació

En el passat es desaconsellava l'embaràs de les dones epilèptiques, més per prejudicis que per raons científiques. Tanmateix, més del 90 % de les gestacions arriba a bon terme amb el tractament adequat, raó per la qual avui dia no s'ha de contraindicar la gestació, fins i tot en el cas d'epilèpsies molt poc controlades.

La gestació es considera d'alt risc a causa no solament del perill de presentar crisis durant la pròpia gestació, sinó de la possibilitat d'una major incidència de problemes mèdics durant la gestació i en el nadó. La incidència de **prematuritat i mort fetal o neonatal** és de dues a tres vegades superior que en la població general; també hi ha més incidència de baix pes per a l'edat gestacional. La major incidència de problemes materns (*eclàmpsia, preeclàmpsia, abrupció de placenta*) s'ha associat a la presa de fàrmacs antifòlics (PB, PHT, primidona, VPA i CBZ). La pacient ha de ser informada abans de la gestació sobre els efectes potencials que les crisis comicals o els FAE poden tenir sobre el fetus (teratogenicitat) i sobre la mare (risc d'augment de les crisis, problemes de lactància).

Durant la gestació, les crisis poden augmentar (25 %), disminuir (24 %) o no canviar de

frequència (61 %). Les dues causes més freqüents d'increment de les crisis són el no compliment de la dosi prescrita (generalment per por als efectes teratogènics dels FAE) o els canvis en la farmacocinètica dels antiepilèptics. Les evidències més recents mostren que molts fàrmacs antiepilèptics presenten importants canvis farmacocinètics durant l'embaràs i necessiten d'augment progressiu en algun moment de la gestació: LTG, VPA, LEV, OXC, ZNS. Tot i que els nivells plasmàtics totals de CBZ baixen durant l'embaràs, sembla ser que la fracció lliure es manté estable; per la qual cosa, seria l'únic fàrmac que no caldria suplementar durant l'embaràs. De totes maneres, és probable que **el factor més important per estar lliure de crisis durant la gestació, és haver-se mantingut lliure de crisis els 9 mesos previs** (del 84-92% de les dones lliures de crisis 9 mesos es mantenen així durant l'embaràs) [**recomanació classe B**].

L'any 1998 un comitè d'experts de l'*Acadèmia Americana de Neurologia* va publicar una revisió de les recomanacions sobre el tractament durant la gestació i una revisió d'aquestes recomanacions han estat publicades l'any 2009.

— Convé fer un **seguiment freqüent de la pacient** (cada 4-8 setmanes) i **determinar els nivells plasmàtics d'antiepilèptics**. L'objectiu és mantenir la pacient amb nivells plasmàtics en el rang terapèutic inferior i sense

crisis parcials complexes o generalitzades tonicoclòniques. Les crisis parcials simples no suposen un risc per al fetus o la mare, motiu pel qual el seu control no és estrictament necessari.

— **És molt recomanable la monoteràpia**, ja que nombrosos treballs han mostrat un increment marcat de la teratogenicitat en relació directa amb el nombre de FAE utilitzats [**estudis classe II, recomanació classe B**]. La nova revisió de l'Acadèmia Americana de Neurologia recomana evitar politeràpia per tal d'evitar reduccions en el desenvolupament cognitiu dels nadons exposats intraúter a politeràpia [**estudis classe II, recomanació classe B**]

— L'elecció del FAE en la dona fèrtil s'ha de basar en el tipus d'epilèpsia i valorar el risc potencial de malformacions.

— **La teratogenicitat està en general relacionada amb dosis altes i politeràpia**, per la qual cosa convé reduir les dosis o el nombre de FAE abans de la gestació. En aquest sentit, sempre que sigui possible, se suggereix realitzar ajustaments o canvis en la medicació amb un temps mínim de sis mesos abans de la gestació, a fi de minimitzar el risc de recidives en els primers mesos de l'embaràs.

— Convé realitzar una **ecografia d'alta resolució** a les 18-20 setmanes per poder detectar de forma precoç moltes de les malformacions potencials. Convé realitzar aquesta ecografia

per un expert. Habitualment en una **consulta d'alt risc obstètric**.

— Es recomana l'administració **d'àcid fòlic** (0.4-5 mg/dia) abans i durant la gestació, ja que així es disminueix significativament **el risc de malformacions del tub neural, malformacions cardíaques, malformacions del tracte urinari i llavi leporí**.

— En les pacients tractades amb fàrmacs inductors enzimàtics no existeix evidència que administrant dues setmanes abans de la data prevista del part, tractament amb vitamina K (20 mg/dia), i injectar 1 mg intramuscular de vitamina K al nadó, s'eviti el risc d'hemorràgies per dèficit d'aquesta vitamina. L'Acadèmia Americana de Neurologia no en fa cap recomanació al respecte

— **VPA administrat en el primer trimestre de gestació té major risc de malformacions congènites majors que CBZ, PHT i LTG**. Les malformacions congènites majors que s'han associat específicament a VPA són: *espina bifida, defectes del septe atrial, llavi leporí, polidactília, craniosinotosi i hipospàdies*. Aquest major risc també depèn de la dosi, i és especialment elevat (9%) a dosis de VPA >1000mgr o nivells plasmàtics de >70 µgr/ml. L'administració de VPA durant la gestació també s'ha associat a alteració en el desenvolupament cognitiu dels nadons exposats i valorats a 3 anys. Aquesta alteració del desenvolupament cognitiu és dosi-depenent, i s'observa només en nadons exposats a dosis altes (>1000mgr/dia). La **recomanació és no prescriure VPA en monoteràpia en el primer trimestre de la gestació per evitar malformacions majors** [**estudis classe II, recomanació classe B**] i **de no fer-ne ús durant tota la gestació per a no alterar el desenvolupament cognitiu de nadons exposats** [**recomanació classe B**]. L'eliminació de VPA es veu augmentada durant l'últim mes de gestació i durant el puerperi. No hi ha recomanacions sobre el seu increment durant l'embaràs o el puerperi.

— La **LTG sembla tenir menor risc de malformacions congènites majors que VPA**, el seu

risc també és la dosi-depenència (risc global de 2.3% però de 5.1% a dosis superiors a 200mgr/dia). Augmenta específicament el risc de llavi leporí. És per això que l'Acadèmia Americana de Neurologia en recomana limitar la seva dosi durant el primer trimestre de la gestació [**recomanació classe B**]. No sembla que la LTG alteri el desenvolupament cognitiu dels nadons exposats intraúter. El metabolisme de la LTG es veu augmentat durant l'embaràs fins a un 400% i es produeixen variacions interindividuals importants. Es recomana sol·licitar nivells plasmàtics de LTG basals i intentar mantenir-ne els mateixos nivells durant l'embaràs.

— Tant la **PHT com el PB** sembla que poden afectar el desenvolupament cognitiu dels nens exposats intraúter. L'*Acadèmia Americana de Neurologia* recomana no fer-ne ús durant l'embaràs per tal d'evitar alteracions en el desenvolupament cognitiu. El risc de malformacions majors de la PHT és del 3.7% i sembla que s'associa específicament a llavi leporí, mentre que el risc de malformacions del fenobarbital no es coneix, però sembla que s'associa específicament a malformacions cardíaques.

— El risc de malformacions majors associades a la CBZ és del 2.2% segons el registre anglès i sembla que s'associa específicament a alteracions del paladar posterior. Sembla que la CBZ no s'associa a alteracions neurocognitives en nadons exposats intraúter.

— La **teratogenicitat dels nous FAE no està encara delineada**. Dades inicials indiquen que la VGB, TPM, OXC, TGB, LEV i GBP són potencialment teratogènics, ja que poden produir en major o menor grau malformacions en ratolins o conills. L'Acadèmia Americana de Neurologia no en fa cap tipus de recomanació en la seva revisió del 2009 i sobre la teratogènesi associada a LEV, dóna un percentatge de malformacions majors del 2% (149 embarassos); però avisa que el nombre d'embarassos és encara molt petit per treure'n cap mena de conclusions.

— En general, **la lactància no està contraindi-**

Els pacients amb crisis persistents malgrat haver estat tractats de forma adequada amb dos fàrmacs antiepilèptics, haurien de tenir una avaluació prequirúrgica per comprovar si son candidats a cirurgia.

cada en les dones amb epilèpsia. No obstant això, l'impacte que la privació de son pot tenir en la mare i l'alta concentració de certs FAE en la llet materna, fa que siguin poc aconsellables en alguns casos. Passen a la llet materna en dosis que són clínicament rellevants, la primidona i el LEV, mentre que VPA, PB, PHT i CBZ sembla que no hi passen en dosis clínicament rellevants. Es recomana distribuir la dosi de l'antiepilèptic en varies preses al dia, utilitzar formulacions crono, no donar el pit poc després de prendre la medicació i estar alerta de signes de toxicitat en el nadó.

3.7. Altres tractaments per a epilèpsies refractàries

Estimulador vagal

L'**estimulador vagal** és un procediment pal·liatiu per a tractar crisis epilèptiques refractàries en pacients que no són bons candidats a cirurgia resectiva. **Hi ha evidència de la seva eficàcia en les crisis focals (estudis classe I, recomanació classe A)** i també certa evidència de la seva eficàcia en crisis generalitzades, per exemple, crisis atòniques en pacients amb síndrome de Lennox-Gastaut [**estudis classe III, recomanació classe B**]. Estudis controlats i postcomercialització mostren un percentatge de respostes (pacients amb una disminució de crisis igual o superior al 50%) del 30-50% aproximadament. El percentatge de responedors pot augmentar amb el temps. Els efectes adversos més freqüents de l'estimulador vagal són les molèsties faríngees i alteracions en el to de la veu, depenent

de la intensitat de l'estimulació. Cal remarcar que se sol desenvolupar tolerància amb el temps.

La indicació de la implantació de l'estimulador vagal s'ha de fer en unitats d'epilèpsia, i la intervenció requereix d'un cirurgià expert.

Dieta cetogènica

La **dieta cetogènica** està indicada en nens **amb epilèpsia (focal o generalitzada) resistent a fàrmacs**. Estudis controlats han demostrat eficàcia en el 30-50% dels pacients (**recomanació classe A**). També hi ha evidència de la seva **eficàcia en els espasmes infantils (estudis classe III, recomanació classe C)**. En els adults encara hi ha poca experiència. Es tracta d'una dieta molt restrictiva i que requereix la ingesta de grans quantitats de grasses; per la qual cosa es considera que el seu ús ha de **restringir-se als pacients farmacoresistents o que presenten importants efectes adversos als fàrmacs antiepilèptics**. Recentment s'han utilitzat amb un cert benefici (**estudis classe III, recomanació classe C**) en pacients amb epilèpsia, les dietes de baix índex glucèmic (*dieta de Atkins modificada*), que és menys restrictiva i que podria suposar una alternativa a llarg termini després de la dieta cetogènica o en adolescents i adults. A part d'aquest efecte antiepilèptic relativament inespecífic, la dieta cetogènica és el tractament d'elecció del dèficit de GLUT1, entitat reconeguda cada cop amb més freqüència com una causa d'epilèpsia d'inici i fenotips molt variables.

Tractament quirúrgic

La **cirurgia de l'epilèpsia és una alternativa al tractament mèdic en aquells pacients**

amb epilèpsia resistent als fàrmacs. D'acord amb la nova definició d'epilèpsia resistent a fàrmacs, els pacients amb crisis persistents malgrat haver estat tractats de forma adequada amb dos fàrmacs antiepilèptics, haurien de tenir una avaluació prequirúrgica per comprovar si són candidats a cirurgia. Aquesta opció s'ha de considerar precoçment en les anomenades **síndromes epilèptiques remeiables quirúrgicament**, com l'epilèpsia mesial temporal secundària a *esclerosi de l'hipocamp*, en les quals amb una avaluació no invasiva s'aconsegueixen tasses altes de pacients lliures de crisis (al voltant del 70%).

Tota avaluació prequirúrgica ha de ser realitzada en una **unitat d'epilèpsia** amb especial dedicació al tractament quirúrgic. Una Unitat d'Epilèpsia ha de disposar de la tecnologia adequada, incloent-hi tècniques de neuroimatge anatòmica (RM de com a mínim 1.5 T amb protocols específics d'epilèpsia), funcional (SPECT intercrític i crític, PET), tècniques de neuronavegació i la possibilitat de realitzar estudis invasius amb electrodes subdursals i de profunditat. La decisió quirúrgica s'ha de prendre de manera conjunta per un equip multidisciplinar que inclogui neuròlegs, neurocirurgians, neuropsicòlegs, radiòlegs, metges de medicina nuclear psiquiàtres; tots els quals col·laboren en l'avaluació i el seguiment posterior dels pacients que hagin estat operats.

En els pacients amb **epilèpsia temporal o epilèpsia extratemporal amb lesió associada en la ressonància magnètica**, la cirurgia permet el control de les crisis en un 50-80% dels casos. Només s'ha publicat un estudi randomitzat que ha demostrat que la cirurgia del lòbul temporal és eficaç en el control de les crisis i que comporta una millora significativa de la qualitat de vida dels pacients (**estudis classe I, recomanació classe A**). Pel que fa a la resta de les indicacions o procediments quirúrgics, l'evidència prové d'estudis retrospectius amb diferents problemes metodològics (**estudis classe III-IV, recomanació classe B-C**).

Per a tots els pacients, però especialment en aquells de qui s'espera una menor efectivitat del tractament quirúrgic, per exemple en les resections extratemporals en pacients sense lesió aparent en la RM, la decisió quirúrgica ha de ser individualitzada, i sospesar per una banda la morbiditat de les crisis i el seu impacte en la qualitat de vida, i per l'altra el risc quirúrgic.

Estimulació cerebral profunda

L'**estimulació bilateral del nucli anterior del tàlam** redueix la freqüència de crisis en algunes **epilèpsies focals farmacoresistents**, com s'ha demostrat en un estudi controlat recentment publicat (**estudis classe I, recomanació classe A**). Les dades d'aquest estudi han permès l'aprovació d'aquesta teràpia per les autoritats europees.

S'han utilitzat **altres maneres d'estimulació cerebral profunda** per tractar pacients amb crisis resistents a fàrmacs no candidats a cirurgia resectiva; per exemple, l'**estimulació subtalàmica** o l'**estimulació hipocàmpica bilateral**, que en petits estudis no controlats ha mostrat disminució de la freqüència de crisis en alguns pacients (**estudis classe III, recomanació classe C**). Estudis més amplis i controlats estan actualment en marxa.

També s'està estudiant la possible utilitat de l'estimulació dirigida a les crisis. Aquesta tècnica requereix la implantació de dispositius intracranials capaços de detectar el patró crític i proporcionar l'estimulació adient.

Bibliografia

BEGHI E, CARPIO A, FORSGREN L, HESDORFFER D, MALMGREN K, SANDER J, TOMSON T, HAUSER W. *Recommendations for definition of acute symptomatic seizure*. *Epilepsia* 2010;**51**:671-675.

BERG AT, BERKOVIC S, BRODIE M, BUCHHALTER J, CROSS H, VAN EMDE W, ENGEL J, FRENCH J, GLAUSER T, MATHERN G, MOSHE S, NORDLI D, PLOUIN P, Scheffer I. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009*. *Epilepsia*, 2010;**51**:676–685.

CAMPO P, MAESTÚ F, GARCÍA-MORALES I, GILNAGEL A, STRANGE B, MORALES M, ORTIZ T. *Modulation of medial temporal lobe activity in epilepsy patients with hippocampal sclerosis during verbal working memory*. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;**15**:536-546.

CLAASSEN J, MAYER SA, KOWALSKI RG, EMERSON RG, HIRSCH LJ. *Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients*. *Neurology* 2004; **62**:1743–1748.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia* 1986;**30**:389–399.

FISHER RS, VAN EMDE BOAS W, BLUME W, ELGER C, GENTON P, LEE P, ENGEL J JR. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*. 2005 **46**(4):470-472.

HARDEN C (B), HOPP J, TING TY, PENNELL PB, FRENCH JA, HAUSER WA, WIEBE S, GRONSETH GS, THURMAN D, MEADOR KJ, KOPPEL BS, KAPLAN PW, ROBISON JN, GIDAD B, HIVINGA CA, WILNER AN, VAZQUEZ B, HOLMES L, KRUMHOLZ R, FGINNELL R, *Le Guen CPractice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence based review): Teratogenesis and perinatal outcomes*. *Neurology* 2009;**73**:133-141.

KNOWLTON R, ELGAVISH R, BARTOLUCCI A, OJHA B, LIMDI N, BLOUNT J, BURNEO JG, VERHOEF L, PAIGE L, FAUGHT E, KANKIRAWATANA P, RILEY K, KUZNIECKY R. *Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome*. *Ann Neurol*. 2008 Jul;**64**(1):35-41.

MARSON AG, AL-KHARUSI AM, ALWAIHDH M et al, on.... *The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial*. *Lancet* 2007;**69**: 1000-1015.

MARSON AG, AL-KHARUSI AM, ALWAIHDH M et al, *The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised or unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial*. *Lancet* 2007;**69**: 1016-1026.

MEADOR, KJ., BAKER GA., BROWNING N, CLAYTON-SMITH J, COMBS-CANTRELL DT., COHEN M, KALAYJIAN LA, KANNER A, LIPORACE JD, PENNELL PB, PRIVITERA M, LORING DW. [on behalf of for the NEAD Study Group]* *Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs*. *N Engl J Med* 2009: **360**: 1597.

MOSES SN, RYAN JD, BARDOUILLE T, KOVACEVIC N, HANLON FM, MCINTOSH AR. *Semantic information alters neural activation during transverse patterning performance*. *Neuroimage*. 2009 **46**(3):863-873.

STEFAN H, HUMMEL C, SCHELER G, GENOW A, DRUSCHKY K, TILZ C, KALTENHAUSER M, HOPFENGARTNER R, BUCHFELDER M, ROMSTOCK J. *Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases*. *Brain*. 2003;**126**:2396-2405.

VELIS D, PLOUIN P, GOTMAN J, DA SILVA FL; *ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy*. *Epilepsia*. 2007;**48**(2):379-384.

Annexos

1.

Classificació de les crisis epilèptiques

A. Generalitzades

- Tonicoclònica (o qualsevol de les seves combinacions)
- Absències
 - Típiques
 - Atípiques
 - Absències especials
 - Absències mioclòniques
 - Absències amb mioclonies palpebrals
- Mioclònies
 - Mioclònia
 - Mioclònia atònica (substitueix al terme mioclònic-astàtic)
 - Mioclònia tònica
- Clònica
- Tònica
- Atònica

B. Focals

C. Desconegudes

- Espasmes epilèptics

-Desapareixen de la classificació les crisis neonatals
 -Les crisis subratllades es consideren vàlides des d'aquesta classificació i no estaven incloses en classificacions prèvies.
 -Les crisis que no poden classificar-se es consideren inclassificables, però no s'inclouen en una categoria a part.
 -Les crisis focals no se subdivideixen en parcials simples o parcials complexes o secundàriament generalitzades, sinó que es recomana descriure-les semiològicament. Tot i la recomanació de la ILAE, en l'última classificació creiem que es continuarà parlant de crisis parcials simples i crisis parcials complexes.

2.

Classificació de Síndromes electroclíniques, constel·lacions i epilèpsies metabòliques o estructurals. Classificació 2010

A. Síndromes electroclíniques

(classificades segons l'edat d'inici)

1. Període neonatal

- Epilèpsia familiar benigna neonatal (BFNE)
- Encefalopatia mioclònica precoç (EME)
- Síndrome d'Ohtahara

2. Durant la lactància(<1 any)

- Epilèpsia del lactant amb crisis focals migratòries
- Síndrome de West
- Epilèpsia mioclònica del lactant (MEI)
- Epilèpsia benigna del lactant
- Epilèpsia familiar benigna del lactant
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatia mioclònica en malalties no progressives

3. Durant la infantesa (entre 1-12 anys)

- Crisis febrils plus (o atípiques)
- Síndrome de Panayiotopoulos

- Epilèpsia amb crisis mioclòniques atòniques
- Epilèpsia benigna de la infància amb puntes centrotemporals (BECTS)
- Epilèpsia frontal nocturna autosòmica dominant (ADNFLE)
- Epilèpsia occipital de la infància d'inici tardà (Síndrome de Gastaut)
- Epilèpsia amb absències mioclòniques
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epilèptica amb p-o contínua durant el son(CSWS)
- **Síndrome de Landau-Kleffner (LKS)**
- Epilèpsia absència infantil (CAE)

4. Durant l'adolescència (12-18 anys) o edat adulta (>18 anys)

- Epilèpsia absència juvenil (JAE)
- Epilèpsia mioclònica juvenil (JME)
- **Epilèpsia nomès amb crisis tonicoclòniques generalitzades**
- Epilèpsies mioclòniques progressives (PME)
- **Epilèpsia amb semiologia auditiva de transmissió autosòmica dominant (ADEAF)**
- Altres epilèpsies familiars del lòbul temporal

5. Amb una edat d'inici menys específica

- Epilèpsia focal familiar amb focus variables
- Epilèpsies reflexes

B. Constel·lacions

- **Epilèpsia mesial temporal amb esclerosi hipocampal**
- **Síndrome de Rasmussen**
- **Crisis gelàstiques amb hamartoma hipotalàmic**
- **Hemiconvulsió-hemiplègia-epilèpsia (HHE)**

C. Epilèpsies metabòliques o estructurals a causa d'una alteració metabòlica o estructural coneguda

- Malformacions del desenvolupament cortical (veieu classificació de Barkovik i col, BarKovic, 2005 – treure'n referències?)
- Síndromes neurocutànies (Sd de Sturge-Weber, complex esclerosi tuberosa)
- Tumors
- Infeccions
- Traumatismes
- Angiomes
- Lesions secundàries a anòxia connatal
- Ictus

D. Epilèpsies de causa no coneguda

E. Condicions que cursen amb crisis epilèptiques, però que no comporten un diagnòstic d'epilèpsia:

- Crisis neonatals benignes
- Crisis febrils

Les síndromes epilèptiques, constel·lacions i epilèpsies metabòliques o estructurals subratllades apareixen per primera vegada en la classificació del 2010.

3.

Classificació de les epilèpsies i síndromes epilèptiques (ILAE 1989)

A. Síndromes o epilèpsies generalitzades

1. Idiopàtiques

- Convulsions neonatals benignes familiars
- Convulsions neonatals benignes
- Epilèpsia mioclònica benigna del lactant
- Epilèpsia - absència de la infància
- Epilèpsia - absència juvenil
- Epilèpsia mioclònica juvenil
- Epilèpsia amb crisis de gran mal del despertar
- Altres epilèpsies generalitzades idiopàtiques no definides
- Epilèpsies amb crisis provocades per estímuls específics

2. Criptogèniques o simptomàtiques

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilèpsia amb crisis mioclonicoastàtiques (Síndrome de Doose)
- Epilèpsia amb absències mioclòniques

3. Simptomàtiques

- Encefalopatia mioclònica precoç
- Encefalopatia epilèptica infantil precoç amb patró de supressió (suppression-burst).
- Altres epilèpsies generalitzades simptomàtiques no definides prèviament
- Síndromes específics

B. Síndromes focals o relacionades amb una localització

1. Idiopàtiques:

- Epilèpsia infantil benigna amb paroxismes centrotemporals
- Epilèpsia infantil benigna amb paroxismes occipitals
- Epilèpsia primària de la lectura

2. Simptomàtiques:

- Epilèpsia parcial contínua progressiva de la infància

3. Criptogèniques (presumiblement simptomàtiques, però de causa desconeguda). Les categories simptomàtica i criptogènica inclouen segons la localització anatòmica:

- Epilèpsia del lòbul temporal
- Epilèpsia del lòbul frontal
- Epilèpsia del lòbul parietal
- Epilèpsia del lòbul occipital
- Epilèpsia focal simptomàtica/criptogènica de topografia no coneguda

C. Síndromes indeterminades

(amb crisis parcials i generalitzades)

- Crisis neonatals (amb crisis focals i generalitzades)
- Epilèpsia mioclònica greu de la infància
- Epilèpsia amb punta-ona contínua durant el son
- Epilèpsia amb afàsia adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner)
- Altres epilèpsies indeterminades no definides prèviament
- Sense característiques inequívocues de caràcter focal o generalitzat (p. ex. crisis nocturnes "sleep-grand mal")

D. Síndromes especials

- Convulsions febrils
- Crisi aïllada o estat de mal epilèptic aïllat
- Crisis provocades per un factor tòxic o metabòlic agut (crisis agudes simptomàtiques)
- Crisi epilèptica