

# Recomendaciones en el tratamiento farmacológico preventivo de crisis epilépticas en urgencias

## Recommendations for prescribing pharmacologic prevention during emergency department treatment of epileptic seizures

Cesáreo Fernández Alonso<sup>1\*</sup>, Raúl Alonso Avilés<sup>2\*</sup>, Félix González Martínez<sup>3\*</sup>, Manuel Liñán López<sup>4\*</sup>, Irene García-Morales<sup>5,6</sup>, Estevo Santamarina Pérez<sup>7</sup>, Antonio Gil-Nagel<sup>6</sup>, José M. Serratos Fernández<sup>8</sup>

### Filiación de los autores:

\*En representación del Grupo Neuro-SEMES.

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico, Valladolid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España.

<sup>4</sup>Dirección Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

<sup>5</sup>Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>6</sup>Hospital Ruber Internacional, Madrid, España.

<sup>7</sup>Servicio de Neurología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>8</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD UAM y CIBERER, Madrid, España.

### Correspondencia:

Cesáreo Fernández Alonso. Servicio de Urgencias.

Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Dr. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid, España.

### E-mail:

cesareofa@hotmail.com

### Información del artículo:

Recibido: 5-12-2022.

Aceptado: 16-12-2022.

Online: 21-12-2022.

### Editor responsable:

Guillermo Burillo Putze.

### Introducción

Los servicios de urgencias hospitalarios españoles (SUH) realizan más de 30 millones de atenciones al año. En tiempos de crisis, pandemia y necesidad de inmediatez, ejercen un papel central en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS), disponibles 24/7/365<sup>1</sup>. Las crisis epilépticas (CE) representan hasta el 1% del total de atenciones urgentes<sup>2</sup>.

“Tiempo es cerebro”, también durante las crisis epilépticas, por lo que es necesario actuar con prontitud<sup>3</sup>. En un documento elaborado entre la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), de Neurología (SEN) y de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) en el que se ha definido el concepto de CE urgente, se ha consensuado el tratamiento en la fase aguda y se ha planteado un “código crisis”<sup>4</sup>. Se ha identificado que el estado epiléptico (EE) supone el 10% del total de CE atendidas en los SUH, describiéndose diferencias según el tipo de EE<sup>5-9</sup>. Otro 20% suelen ser CE repetidas en acúmulos (CA)<sup>7,9</sup> y el resto son CE aisladas, con o sin factores de riesgo de CE urgente.

En el tratamiento inmediato se ha propuesto una “biterapia precoz” en pacientes con CE urgente, entre las que se incluyen EE, CA y CE aisladas de alto riesgo<sup>7,9</sup>. En cambio, no queda claro la necesidad o idoneidad de un “tratamiento farmacológico preventivo precoz” tras CE recuperadas sin factores de riesgo. Se conocen numerosos fármacos anti CE (FACE), que no tienen una clara acción “antiepiléptica”<sup>10</sup>.

En un primer trabajo del registro ACE-SUR se objetivó que uno de cada tres pacientes adultos atendidos en SUH acudió con una primera crisis y en un 40% de estos se decidió iniciar tratamiento preventivo. Dos tercios de los pacientes padecían epilepsia y en un 33% de ellos se decidió iniciar un nuevo FACE<sup>7</sup>. También se ha objetivado una prescripción de FACE nuevo preventivo al alta en 54% de mayores de 75 años frente a un 42%

en los más jóvenes<sup>11</sup>. En pacientes con una primera crisis dados de alta del SUH, se consideró que la toma de decisiones fue adecuada en un 85% de casos, entendiéndose como tal indicación de iniciar un FACE en un 58% y de no hacerlo en el 42% restante. El tratamiento preventivo adecuado en los SUH ejerció un efecto protector reduciendo algún resultado adverso (sobre todo recurrencia de crisis y visitas al SUH) de un 52% a un 22%<sup>12</sup>. Por tanto, retrasar la decisión de tratamiento preventivo, sobre todo tras primera CE, no parece ser la mejor opción.

En base a lo anterior, nos pareció preciso elaborar un manuscrito que sirva de ayuda a los médicos que atiendan a pacientes con CE en SUH, en relación a la toma de decisiones en referente al tratamiento preventivo con FACE.

### Metodología

Para el desarrollo del presente documento, miembros del grupo de trabajo de enfermedades neurológicas en urgencias de la SEMES (NEURO-SEMES), responsables del área de epilepsia, revisaron el tratamiento farmacológico preventivo de pacientes adultos con primera CE y en pacientes con epilepsia descompensados en SUH. Elaboraron un borrador que se presentó y discutió en una primera reunión entre ellos y posteriormente en otra con el resto de miembros del grupo de trabajo. El manuscrito resultante fue trasladado a 4 neurólogos expertos en epilepsia miembros de la SEEP y de la SEEN con los que previamente se había trabajado en un documento de consenso con SEMES, con la intención de servir como revisores externos.

### Fármacos anticrisis epiléptica (FACE) en urgencias

Para entender el efecto de los FACE es necesario conocer algunos aspectos de su mecanismo de acción, el cual, sigue siendo motivo de estudio. En la epilepsia tiene lugar un incre-

**Tabla 1.** Fármacos anti crisis epiléptica (FACE): características principales

| Principio activo      | Mecanismo acción                         | Perfil farmacológico  | Indicaciones   |
|-----------------------|--|---|--|
| Fenitoína (PHT)       | Inactivación canales de sodio            | Cinética no lineal, inductor enzimático potente, UPP alta, MTB hepático           | Crisis focales con o sin generalización tónico-clínica (no mioclónica ni ausencia) |
| Carbamazepina (CBZ)   |  | Cinética no lineal, inductor enzimático moderado, UPP media, MTB hepático y renal |  |
| Oxcarbazepina (OXC)   |  |   |  |
| Eslicarbazepina (ESL) |  |   |  |
| Lamotrigina (LTG)     |  | Cinética no lineal, UPP media, pasa BHE, MTB hepático > renal                     | Crisis focales y generalizadas (incluye ausencias) Síndrome de Lennox-Gastaut      |
| Lacosamida (LCS)      | Inactivación lenta canales de sodio      | Cinética lineal, baja UPP, MTB renal > hepático                                   | Crisis focales con o sin generalización  |
| Zonisamida (ZNS)      | Inactiva canales de sodio y de calcio    | Cinética no lineal, media UPP, MTB hepático > renal                               |  |
| Levetiracetam (LEV)   | Mediación SV2A<br>Bloquea canales calcio | Cinética lineal, pasa BHE, baja UPP, MTB renal > hepático                         | Crisis focales y generalizadas (mioclónicas o tónico-clónica)                      |
| Brivaracetam (BRV)    |  |   | Crisis focales con o sin generalización  |
| Valproico (VPA)       | Agonista gabaérgico<br>Inhibe glutamato  | Cinética no lineal, inductor enzimático potente, alta UPP, MTB hepático           | Crisis generalizadas (incluye ausencias) (evitar mujer joven)                      |
| Topiramato (TPR)      |  | Cinética no lineal, inductor enzimático débil, baja UPP, MTB renal > hepático     | Crisis focales y generalizadas (incluye ausencia) Síndrome de Lennox-Gastaut       |
| Perampanel (PER)      | Inhibe glutamato (bloquea AMPA)          | Cinética no lineal, alta UPP, Inductor débil, MTB hepático                        | Crisis focales con o sin generalización (pendiente monoterapia)                    |

UPP: unión a proteínas plasmáticas; MTB: metabolismo; BHE: barrera hematoencefálica.

mento de la excitabilidad neuronal debido a un aumento de mecanismos excitadores y a una disminución de mecanismos inhibidores. El inicio de la descarga paroxística depende de la activación de canales de sodio dependientes de voltaje y receptores glutamatérgicos como el NMDA (N-metil-D-aspartático). La descarga se sincroniza y se mantiene gracias a los canales de calcio dependientes de voltaje y a los receptores glutamatérgicos NMDA o AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) entre otros. Las proteínas SV2A participan en la liberación de neurotransmisores mediada por calcio. La propagación y amplificación de esta descarga depende de la inactivación de mecanismos inhibidores como los canales de potasio dependientes de voltaje y receptores gabaérgicos<sup>10</sup>.

Desde la llegada de los barbitúricos hace más de un siglo ha ido creciendo en número de FACE. Entre los "clásicos" o primera generación contamos con fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ) y ácido valproico (VPA). Los de segunda generación son lamotrigina (LTG), topiramato (TPR), oxcarbazepina (OXC), zonisamida (ZNS) y levetiracetam (LEV). Entre los más recientes, de tercera generación, se incluyen acetato de eslicarbazepina (ESL), lacosamida (LCS), perampanel (PER), brivaracetam (BRV) y cenobamato (CNB)<sup>13</sup>.

Las benzodiacepinas (BZD) son FACE con acción gabaérgica de interés en la primera línea de tratamiento en la fase aguda. Hay evidencia suficiente como para recomendar una BZD de manera precoz, no solo en crisis que persisten más de 1-2 minutos, sino tras resolución de CE tónico-clónicas o repetidas en acúmulos<sup>1,4</sup>. Su eficacia decae con el paso del tiempo tras la crisis<sup>14</sup>, por ello, no son prescritos usualmente en urgencias con carácter preventivo y por ende no se incluyen en este manuscrito.

En la elección del FACE se tiene en cuenta el tipo de crisis (generalizada o focal), perfil del paciente (comorbilidad, polifarmacia, adherencia) y del propio fármaco, recordando que el fármaco ideal es aquel que tenga amplio espectro, cinética lineal, ausencia de interacciones

significativas y de efectos adversos graves, con un buen balance entre eficacia y seguridad. En los SUH, además, aquellos con disponibilidad parenteral son esenciales<sup>2,15-17</sup>. En la **Tabla 1** se destacan los mecanismos de acción principales, aspectos farmacológicos de interés e indicaciones. En la **Tabla 2** se mencionan las reacciones adversas con perfiles de riesgo y en la **Tabla 3** las dosis y vías de administración.

Por el momento, no disponemos de evidencia suficiente para elegir un FACE como el ideal<sup>18</sup>.

– LEV es el FACE más utilizado en los SUH<sup>7</sup>. Es un fármaco seguro, de eficacia similar a los clásicos PHT y VPA<sup>19</sup> y de amplio espectro, tanto en crisis focales como en generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas<sup>20</sup>. Tras años de experiencia, se han notificado efectos adversos psiquiátricos que limitarían su empleo en determinados pacientes<sup>21</sup>. Se le considera el FACE de elección en los SU extrahospitalarios<sup>4</sup>.

– BRV se presenta como evolución del anterior, con menos efectos psiquiátricos. Ha demostrado una mayor rapidez de acción y potencia, como terapia adyuvante y en monoterapia, la cual, está pendiente de aprobación en nuestro país<sup>22,23</sup>.

– LCS es el segundo FACE más prescrito en los SUH<sup>7</sup> y se le ha propuesto con FACE de primera elección en SUH<sup>4</sup>. Resulta eficaz en el EE y tiene un buen perfil farmacológico<sup>24,25</sup>.

– VPA sigue siendo de elección en epilepsia generalizada idiopática, salvo en mujeres en edad fértil y en pacientes con insuficiencia hepática<sup>26,27</sup>. Como alternativas, destacan ESL y resto de carbamidas (CBZ, OXC) en CE focales<sup>26-28</sup> destacando que PHT ha caído en desuso<sup>7</sup> y no se recomienda por su bajo perfil de seguridad<sup>4</sup>.

Según consensos recientes de epileptólogos expertos, se recomiendan LEV o VPA para la monoterapia de inicio en CE generalizadas<sup>29</sup> y LCS o ESL en CE focales<sup>30</sup>, destacando a LTG como alternativa a las anteriores<sup>29,30</sup>. ZNS es otra opción de amplio espectro<sup>26</sup> y recientemente se des-

**Tabla 2.** Fármacos anticrisis epiléptica (FACE): precaución y efectos adversos

| Principio activo      | Precaución/Contraindicación  | Efectos Adversos                                   |   |
|-----------------------|--|--|---|
|                       |  | Dosis-dependiente                                  | Idiosincráticos   |
| Fenitoína (PHT)       | Cardiopatía, Neumopatía, Hepatopatía, VIH, ACO, Enfermedad mental      | Confusión, disartria, ataxia, diplopía             | Agranulocitosis, anemia, hepatopatía, lupus, hirsutismo, pseudolinfoma, neuropatía, Síndrome Steven-Johnson |
| Carbamazepina (CBZ)   | Cardiopatías, neumopatías, Nefropatías (ajuste), Hepatopatía, VIH, ACO | Somnolencia, cefalea, diplopía, Hiponatremia       | Agranulocitosis, aplasia, hepatopatía, lupus, pancreatitis, dermatitis, Síndrome Steven-Johnson             |
| Oxcarbazepina (OXC)   |  |  |   |
| Eslicarbazepina (ESL) |  |  |   |
| Lamotrigina (LTG)     | Hepatopatía VIH  | Mareo, temblor, náusea, Diplopía, erupción cutánea | Steve-Johnson/NET, Meningitis aséptica  |
| Lacosamida (LCS)      | Bloqueo AV   | Mareo, náuseas, diplopía                           | Prolonga PR, neutropenia  |
| Zonisamida (ZNS)      | Nefropatías (ajuste)   | Ataxia confusión, náusea, depresión, anorexia      | Steven-Johnson, anemia, agranulocitosis, nefrolitiasis  |
| Levetiracetam (LEV)   | Nefropatías (ajuste), Enfermedad mental                                | Irritabilidad, depresión                           | Angioedema, psicosis, Steven-Johnson  |
| Brivaracetam (BRV)    | Nefropatías (ajuste)   | Somnolencia, irritabilidad                         | Broncoespasmo, leucopenia   |
| Valproico (VPA)       | Hepatopatías, VIH, ACO, Mujer fértil                                   | Temblor, mareo, sobrepeso, alopecia, hematomas     | Agranulocitosis, anemia, hepatopatía, Steven-Johnson, Ovario poliquístico                                   |
| Topiramato (TPR)      | Nefropatías (ajuste), Enfermedad mental                                | Depresión, parestesias, afasia, pérdida de peso    | Miopía, glaucoma, nefrolitiasis, oligohidrosis e hipertermia  |
| Perampanel (PER)      | Enfermedad mental ancianos   | Irritabilidad, depresión, caídas, aumento de peso  | Neuropsiquiátricos graves (agresividad)   |

taca PER, incluso en monoterapia, por su mecanismo no vedoso de acción<sup>31</sup>.

A pesar de los nuevos FACE, la epilepsia es farmacoresistente hasta en un 40% de pacientes<sup>32</sup>. Con frecuencia se prescriben dos o más FACE<sup>7</sup> dentro de una politerapia racional<sup>33</sup>. Lo ideal sería combinar FACE con acción "multimodal" que tenga buen balance entre eficacia y seguridad. Se tiende a evitar la combinación de FACE con el mismo mecanismo de acción, asociándose habitualmente un FACE inhibidor de los canales de sodio con otro de diferente mecanismo de acción. Se han documentado sinergias entre VPA+LTG y más recientemente entre LEV+LCS<sup>34</sup>. La monoterapia de inicio con uno de los dos anteriores tras primera CE o la combinación de ambos en paciente con epilepsia son probablemente una de las opciones más recomendables en los SUH en la actualidad.

### Tratamiento preventivo tras primera crisis epiléptica en urgencias

#### Diagnóstico de la CE

Antes de plantear la necesidad de indicar un tratamiento preventivo, es necesario establecer un diagnóstico adecuado de la CE, el cual es principalmente clínico.

Las CE son definidas como la concurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a descargas súbitas, rápidas, sincronas y excesivas de las células cerebrales, que cuando se repiten provocan manifestaciones similares o estereotipadas. Pueden ser focales (en la anterior nomenclatura ILAE eran llamadas parciales) con o sin síntomas motores predominantes y con o sin alteración del nivel de conciencia (antes denominadas complejas). Las crisis generalizadas son bihemisféricas, con síntomas motores predominantes y alteración de conciencia en las crisis con evolución tónico-clónicas, con conciencia preservada en las mioclónicas y sin síntomas motores en las ausencias. En la última clasificación de la ILAE, se incluyen CE de origen desconocido y no clasificable<sup>35</sup>. En su mayoría, los fenóme-

nos críticos de las CE son de tipo positivo y, excepcionalmente, negativos. Un fenómeno postcrítico, habitualmente inferior a unos 30 minutos es altamente sensible y constituye un elemento diferenciador de una crisis de origen no epiléptica. El problema es que sin electroencefalograma (EEG) es difícil de distinguir. A su vez, la mordedura de lengua en cara lateral es más específica pero infrecuente.

Como en tantos otros motivos de consulta urgentes, en el manejo de la CE la semiología es clave para el diagnóstico e incluso localización de la lesión<sup>36</sup>.

– Las crisis del lóbulo frontal son habitualmente focales con alteración del nivel de conciencia y/o evolución tónico-clónica (antes secundariamente generalizada). Los fenómenos motores son prominentes, como la versión cefálica, paresia contralateral o conducta hipermotora. También aparecen automatismos complejos que afectan a la salivación, masticación o deglución y alteración del lenguaje como disartria, afasia, gesticulaciones o vocalizaciones.

– Las crisis del lóbulo temporal son habitualmente focales no motoras y se presentan como auras somatosensoriales típicas como olores o sabores desagradables o también como vértigo o fenómenos autonómicos, ilusiones visuales o psíquicas, difíciles de diagnosticar. Pueden estar presentes automatismos orales o manuales, mirada fija, pupila dilatada o mutismo.

– Las crisis del lóbulo parietal son más difíciles de distinguir porque cursan con síntomas subjetivos y suelen cursar con síntomas somatosensoriales.

– Por último, las crisis del lóbulo occipital son habitualmente focales con auras visuales que incluyen parpadeos, fenómenos campimétricos contralaterales o alucinaciones visuales complejas, y con frecuencia se propagan cursando finalmente con semiología de la zona a la que afectan de forma secundaria.

Cuando las crisis persisten más allá de los 5 minutos en las crisis tónico-clónicas o 10-15 minutos en el resto se ha definido como EE, refractario si no cede tras dos FACE a dosis adecuadas. Cuando las crisis se autolimitan, pero

**Tabla 3.** Fármacos anticrisis epiléptica (FACE): pauta de administración

| Principio activo      | Dosis de inicio                         | Dosis de mantenimiento   | Dosis máxima                             |
|-----------------------|---|--|--|
| Fenitoína (PHT)       | 100 mg/8 h VO<br>15-18 mg/kg/24 h iv    | 100 mg/8 h VO<br>5-7 mg/kg/24 h iv en 3 dosis a las 24 h de la carga | 200 mg/8 h VO                            |
| Carbamazepina (CBZ)   | 200 mg/12-24 h VO                       | 200 mg/8 h VO<br>(aumento 100 mg día /semana)                        | 400 mg/8 h VO                            |
| Oxcarbazepina (OXC)   | 300 mg/12-24 h VO                       | 300 mg/12 h VO<br>(aumento 300 mg día /semana)                       | 600 mg/12 h VO                           |
| Lamotrigina (LTG)     | 50 mg/24 h VO                           | 100-200 mg en dos tomas<br>(aumento 50 mg día/semana)                | 250-500 mg/24 h VO                       |
| Eslicarbazepina (ESL) | 400mg/2 4h VO                           | 800 mg /24 h VO<br>(aumento 400 mg día/semana)                       | 800-1.200 mg/24 h VO                     |
| Lacosamida (LCS)      | 50 mg/12h VO<br>100-200 mg IV*          | 100-200 mg/12 h VO<br>(aumento 100 mg día/semana)                    | 300 mg/12 h VO<br>250 mg/24 h IR         |
| Zonisamida (ZNS)      | 100 mg/24 h VO<br>(semanas 1-2)         | 200 mg/24 h VO<br>(semanas 3-4)                                      | 300 mg /24 h VO<br>(semanas 5-6)         |
| Levetiracetam (LEV)   | 250-500 mg/12 h VO<br>500-1.000 mg IV*  | 500-1.000 mg/12 h VO<br>250-500 mg/día/semana                        | 1.500 mg/12 h VO<br>250-1.000 mg/12 h IR |
| Brivaracetam (BRV)    | 25-50 mg/12 h VO<br>50-100 mg IV*       | 50-100 mg/12 h VO<br>25-50 mg/día/semana                             | 100 mg/12h VO                            |
| Valproico (VPA)       | 10-20 mg/24 h VO<br>10-15 mg/kg IV 5min | 200-500 mg/8 h VO<br>A los 30 min 1 mg/kg/h                          | 2.400 mg/24 h VO<br>25 mg/kg IV          |
| Topiramato (TPR)      | 25 mg/24 h VO                           | 50-100 mg/24 h VO (2 tomas)<br>25-50 mg/24 h 1-2 semanas             | 100-200 mg/24 h VO                       |
| Perampanel (PER)      | 2 mg/24 h VO                            | 4-8 mg/24 h VO   | 12 mg/24 h VO                            |

VO: vía ora; IV: vía intravenosa; \*Conversión VO:IV 1:1; IR: insuficiencia renal.

se repiten en menos de 24 horas se habla de CA<sup>9,37</sup>. La escala de ADAN (acrónimo de Afasia o alteración del lenguaje, Desviación de la mirada, Automatismo y Número de crisis), identifica de una manera sencilla al paciente con CE y riesgo de EE<sup>38</sup>. Ante crisis repetidas no provocadas o incluso tras una primera crisis en presencia de alteración estructural que predispone a las mismas se puede establecer el diagnóstico de epilepsia.

El diagnóstico diferencial se realiza con aquellas entidades clínicas que puedan simular una CE. Especial interés debemos prestar a pacientes con síncope convulsivo, donde el algoritmo de Sheldon es una herramienta sencilla<sup>39</sup> que puede ser de utilidad para su correcta definición, problemas neurológicos como el ictus, crisis de migraña o amnesia global transitoria y las crisis psicógenas o pseudo-crisis, en las cuales es característico la aparición de síntomas no congruentes o funcionales, como la oposición a la apertura de párpados o el balanceo pélvico<sup>40</sup>.

Por el momento no disponemos de biomarcadores diagnósticos de CE. La hiperlactacidemia es frecuente en fenómenos convulsivos y las alteraciones en los niveles de calcio, magnesio o fósforo, entre otros, no son específicas. La neurogranina es un biomarcador prometedor pero del que por el momento no se dispone de suficiente evidencia<sup>41</sup>. Otros como el S100B o incluso enolasa, han mostrado cierto valor en el diagnóstico de situaciones de EE<sup>42</sup>.

Respecto a las pruebas complementarias, ante una primera CE, se recomienda realizar analítica de sangre, electrocardiograma y pruebas microbiológicas y radiológicas dirigidas a identificar posibles causas subyacentes. La tomografía computarizada (TC) craneal basal urgente está indicada en primera CE y en CE sucesivas si asocian traumatismo craneal. Puede evitarse cuando existe un claro origen tóxico-metabólico actual o neuroimagen clarifica-

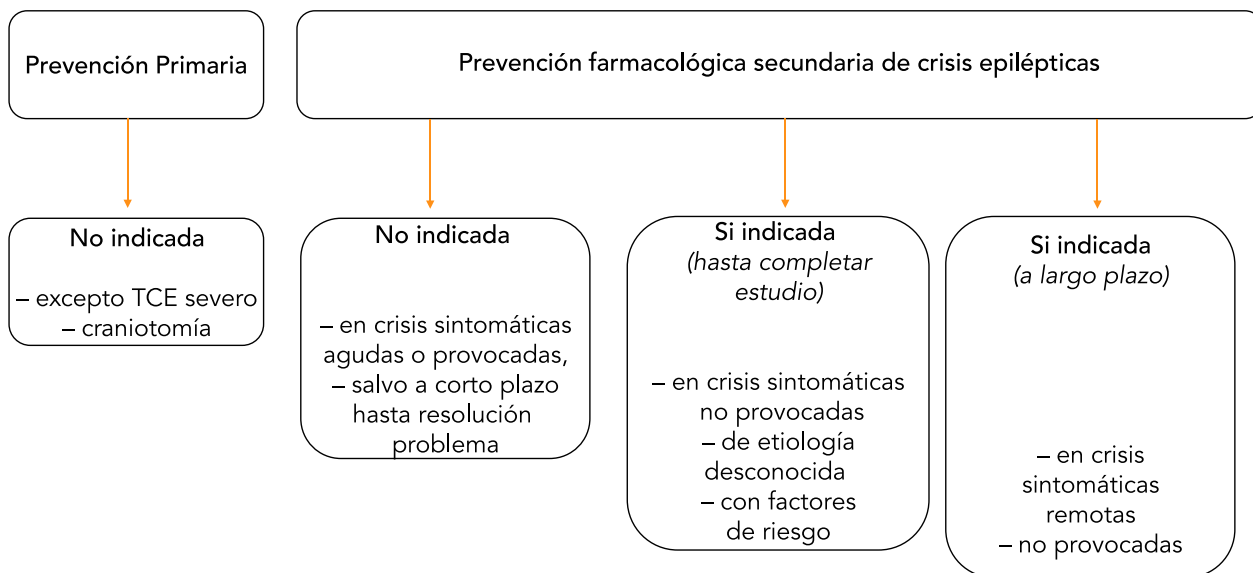
dora reciente. La TC multimodal, disponible por el momento en el código ictus, incluye TC de perfusión que en pacientes sin lesión congruente con ictus ha permitido identificar áreas de aumento de flujo o retardo, que ayudan al diagnóstico urgente de CE<sup>43</sup>. La punción lumbar se recomienda ante sospecha de crisis secundarias a infecciones del sistema nervioso central (SNC) o hemorragia subaracnoidea tras fondo de ojo normal o TC no concluyente. Por último, a todo paciente con CE urgente destacando una primera CE y sospecha de EE no convulsivos (EENC), se le debería realizar un EEG lo más precozmente posible, ideal a la llegada, o al menos antes del alta del SUH<sup>44</sup>. Cada vez existe más evidencia y conocimiento de su utilidad diagnóstica y terapéutica en el SUH<sup>45</sup> y en las unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>46</sup>, dentro de una telemedicina guiada por expertos<sup>47</sup> o dispositivos de cribado como el CERIBELL<sup>48</sup>.

Con todo ello, se debería llegar al diagnóstico de crisis sintomática aguda provocada por lesión estructural o problema tóxico-metabólico, crisis sintomática remota no provocada de etiología estructural o desconocida. De esta manera se podrá plantear el inicio de tratamiento con FACE en urgencias de manera óptima.

### Tratamiento preventivo

Cuando hablamos de tratamiento tras primera CE, estamos hablando de prevención secundaria, ya que la prevención primaria no está indicada, salvo excepciones como son la craneotomía o el traumatismo craneoencefálico severo con escala de coma de Glasgow < 8<sup>2,12</sup>. En pacientes con hemorragias intracraneales no hay unanimidad al respecto, si bien en las guías europeas no se recomienda<sup>49</sup>.

La prevención secundaria pretende evitar la recurrencia de las CE<sup>2,12,50</sup> y las visitas u hospitalizaciones asocia-



**Figura 1.** Recomendaciones de inicio de FACE en paciente sin epilepsia. FACE: Fármaco anticrisis epiléptica.

das a las mismas y a otras complicaciones como evitar morbimortalidad asociada, un mayor riesgo de caídas y fracturas, acidosis metabólica y rabdomiolisis, insuficiencia hepática y renal, miocardiopatía por estrés como el síndrome de Takotsubo, daños neuronales como atrofia de hipocampo y alteraciones de la memoria a corto plazo e incluso la muerte súbita inexplicada del paciente con epilepsia (SUDEP)<sup>51,52</sup>.

### Prevencción secundaria: indicaciones

Tradicionalmente se considera la indicación de FACE tras una segunda CE no provocada y/o EE. En cambio, tras la primera CE existe mayor controversia. Según los últimos documentos de consenso y guías de práctica clínica<sup>2,12,15-18</sup> se recomienda iniciar tratamiento preventivo en los siguientes supuestos (Figura 1):

1. Tras crisis sintomática aguda (CSA) o provocada por lesión estructural reciente (< 2 semanas) en el SNC reciente de origen traumático, enfermedad cerebrovascular, tumoral o infeccioso; por problema tóxico (intoxicación aguda o abstinencia) o metabólico grave como glucosa < 36 o > 450 mg/dl, Na < 115 mg/dl, Ca < 5mg/dl, Mg < 0,8 mg/dl o Cr > 10 mg/dl o enfermedades autoinmunes durante fase de activación.

2. Tras crisis sintomática remota (CST) no provocada por lesiones agudas sino asociadas a algunas alteraciones crónicas o residuales estructurales en SNC como las encefalomalacias postictales, cambios postquirúrgicos, hematomas subdurales crónicos, neoplasias primarias o metástasis, enfermedades neurodegenerativas o infecciosas como granulomas calcificados por neurocisticercosis y en infección por VIH en ausencia de infección oportunista del SNC o alteración metabólica severa.

3. Tras crisis de etiología indeterminada (antes criptogénica o idiopáticas) en presencia de focalidad tras CE como la parálisis de Todd y de factores de riesgo como las CE de

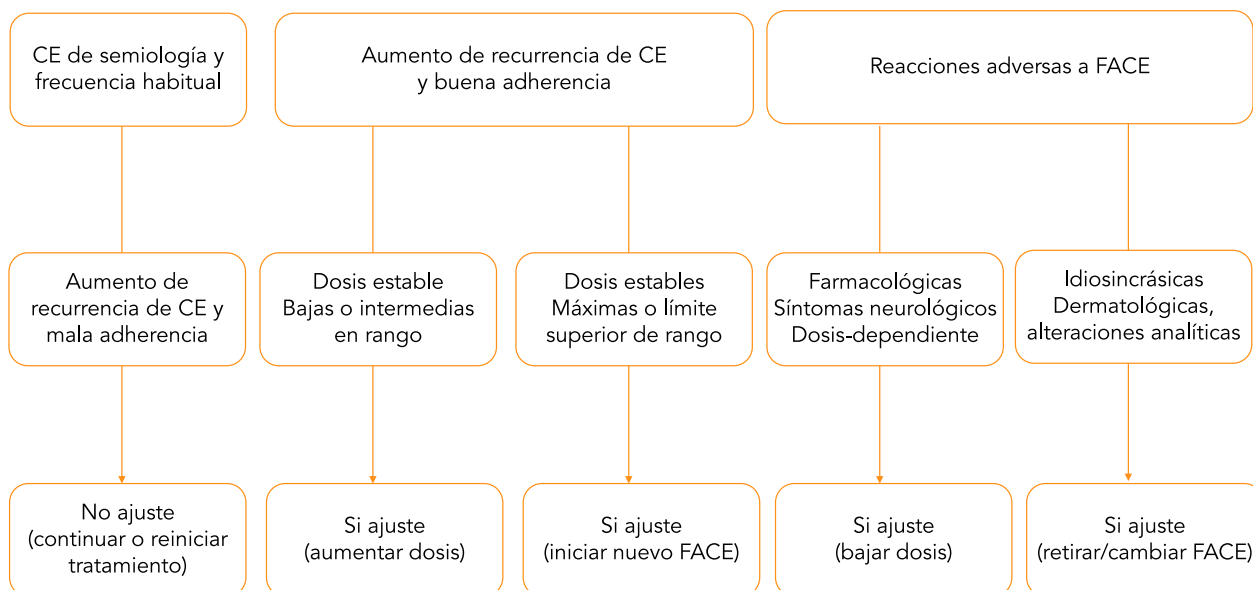
inicio no tónico-clónicas, déficit congénito o adquirido, en edades extremas de la vida que no coincida con proceso febril y en presencia de alteraciones en pruebas complementarias específicas como el EEG o la neuroimagen.

Según lo anterior, aunque siempre se debe individualizar, no estaría indicado el tratamiento preventivo de inicio en paciente adulto joven, sin comorbilidad significativa, con CE de inicio tónico-clónica generalizada, sin focalidad neurológica ni alteraciones significativas en pruebas complementarias salvo problema tóxico-metabólico resuelto.

### Paciente con epilepsia descompensada en urgencias

La atención en los SUH del paciente con epilepsia descompensada que habitualmente se presenta en los SUH suele deberse a crisis de semiología y frecuencia habituales, asociadas a una falta de adherencia al tratamiento. La suspensión del tratamiento en las 24 horas previas es un criterio de CE de alto riesgo<sup>4</sup>. Los factores desencadenantes habituales de una CE son la privación de sueño, la fiebre, la menstruación, el estrés y la luz estroboscópica. Tóxicos como el alcohol, la cocaína, derivados anfetamínicos, la cafeína, o sustancias desconocidas<sup>53</sup> y fármacos como antibióticos de tipo penicilinas, imipenem o quinolonas, isoniacida, cloroquina, opioides como petidina, tramadol, codeína o fentanilo, inhibidores de acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina o rivastigmina, antihistamínicos H1, lidocaína, propanolol, antipsicóticos y antidepresivos clásicos, sales de litio o anestésicos locales bajan el umbral convulsivo<sup>54</sup>.

Desde un punto de vista práctico, diferenciamos las descompensaciones relacionadas con la recurrencia de CE (eficacia) y las relacionadas con reacciones adversas a FACE habituales (seguridad). Los escenarios clínicos habituales y las decisiones que pueden considerarse adecuadas son<sup>2,15-18</sup> (Figura 2):



**Figura 2.** Recomendaciones de ajuste de FACE en paciente con epilepsia descompensada. CE: crisis epiléptica FACE: fármaco anticrisis epiléptica.

– CE de semiología y frecuencia habitual: actitud conservadora, mantener y/o reiniciar tratamiento habitual, evitar desencadenantes (estrés, consumo de hábitos tóxicos, privación de sueño) y asegurar una adecuada adherencia al FACE habitual.

– Aumento de frecuencia de CE de semiología habitual: en pacientes con mala adherencia terapéutica se recomienda reiniciar su tratamiento habitual. En pacientes con buena adherencia a sus FACE, la decisión de ajuste del tratamiento no suele depender de monitorizar niveles plasmáticos, pues solo suelen estar disponibles para el VPA (50-100 mg/l), la CBZ (4-12 mg/l), DPH (10-20mg/l) y fenobarbital (10-40 mg/l). Por tanto, se subirá dosis de los FACE habituales si tomaban dosis medias o estaban en rango, o se añadirá un nuevo FACE si ya tomaba una dosis máxima recomendada o supratérmicas.

– Reacciones adversas (RA) a FACE como motivo de consulta. Se distinguen RA farmacológicas en forma de síntomas neurológicos como mareos, ataxia, disartria, diplopia, visión borrosa, astenia y cambios de humor. Son dosis-dependiente, por lo que se solucionan bajando la dosis e im-

pregnando terapéuticamente de forma más lenta. Por otro lado, se conocen RA idiosincrásicas dermatológicas que suelen ser rash leve, pero que pueden llegar a un síndrome de Steven-Johnson y sistemáticas como agranulocitosis, hepatitis tóxicas o reacciones de hipersensibilidad. Estas RA dosis-independientes conllevan la retirada del FACE responsable. Otra RA de los FACE puede ser el aumento paradójico de crisis en pacientes con cualquier tipo de epilepsia o en pacientes con epilepsia generalizada idiopática la aparición de ausencias o mioclonías recurrentes cuando utilizas un FACE bloqueante de canales de sodio.

Por último, a veces puede surgir el interrogante clínico de si es posible retirar los FACE en pacientes que llevan años libres de CE, pero con riesgo de complicaciones. Sirva de ejemplo un paciente mayor en tratamiento con un barbitúrico. Según la ILAE, se podría considerar como resuelta una epilepsia que ha permanecido sin crisis en los últimos 10 años, de los cuales al menos los últimos 5 años han transcurrido sin tratamiento farmacológico<sup>35</sup>. Aun así, una recomendación general sería no suspender dicho tratamiento salvo por toxicidad.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación externa en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## ADENDA

**Colaboradores del grupo Neuro-SEMES que han participado en la discusión y elaboración de este manuscrito:** Aranda Aguilar, Francisco; Aguilera Peña, Manuel; Behzadi Koochani, Navid; Borja Padilla, Joaquín; De la Cal Ramírez, Manuel Ángel; Díaz Najera, Esther; Estella García, Ángel; Gorchs Molist, Montserrat; Gros Bañeres, Belén; Herrero Castejón, Ana; Iglesias Vázquez José Antonio; Jiménez Hidalgo, Cristina; Martínez Álvarez, Susana; Molina Delgado, Inmaculada; Núñez Mateos, Francisca del Rosario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional

de Salud, 2016. (Consultado 25 Noviembre 2022). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>

- Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurología*. 2016;31:121-9.
- Gutiérrez-Viedma Á, Parejo-Carbonell B, Romeral-Jiménez M, Sanz-Graciani I, Serrano-García I, Cuadrado ML, et al. Therapy delay in status epilepticus extends its duration and worsens its prognosis. *Acta Neurol Scand*. 2021;143:281-9.
- García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, Serratos Fernández JM, Gil-Nagel A, Toledo Argany M, et al. Docu-

- mento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. *Emergencias*. 2020;32:353-62.
5. Santamarina E, Abreira L, Toledo M. Actualización en el estado de mal epiléptico (status epilepticus). *Med Clin*. 2019;153:70-7.
  6. Fernández Alonso C, Alonso Avilés A, Liñán López M, González Martínez F, Gros Bañeres B, Fuentes Ferrer ME, et al. Diferencias en el perfil y en la atención urgente según el tipo de estado epiléptico (registro ACESUR). *Emergencias*. 2022;34:401-3.
  7. Fernández Alonso C, Alonso Avilés R, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferrer M, Gros Bañeres B. Registro ACESUR: atención de pacientes adultos con crisis epilépticas en servicios de urgencias. Diferencias entre primer episodio y recurrencia. *Emergencias*. 2019;31:91-8.
  8. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;72: 650-5.
  9. Jafarpour S, Hirsch LJ, Gainza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*. 2019;68:9-15.
  10. Armijo JA, Adin J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol*. 2006;43 (Supl. 1):17-41.
  11. Fernández Alonso C, Alonso Avilés R, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferrer M, Jiménez Díaz G en representación del grupo ACESUR. Atención de pacientes adultos con crisis epilépticas en servicios de urgencias (Registro ACESUR). Diferencias en función de la edad 75 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54:195-202.
  12. Liñán-López M, Fernández Alonso C, González Martínez F, Fuentes Ferrer M, Alonso Avilés R, Martínez Álvarez S, et al. Adecuación y efecto del tratamiento antiepiléptico preventivo tras una primera crisis epiléptica a los 30 días del alta de servicios de urgencias hospitalarios: registro ACESUR. *Rev Neurol*. 2019;69:181-9.
  13. Herranz Fernández JL. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de las epilepsias. *Antiepilépticos de tercera generación. Evidencia científica en Epilepsia 2ª ed.* OMC 2010.
  14. Gainza-Lein M, Sánchez Fernández I, Ulate-Campos A, Lodenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. *Seizure*. 2019; 68:22-30.
  15. Fernández Alonso C. Tratamiento de las crisis epilépticas en urgencias. *Monografía de Emergencias* 2014;1-22.
  16. Bao EL, Chao LY, Ni P, Moura LMVR, Cole AJ, Cash SS, et al. Antiepileptic drug treatment after an unprovoked first seizure: a decision analysis. *Neurology*. 2018; 9:1429-39.
  17. García-Morales I, Santamarina E. Urgencias en crisis epilépticas y epilepsias. En: López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa Fernández J, editores. *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (SEN)*. Madrid: LUZÁN 5, S.A.; 2019. p. 102-115.
  18. García-Morales I, Sancho Rieger J, Gil-Nagel A, Herranz Fernández JL. Antiepileptic drugs: from scientific evidence to clinical practice. *Neurologist*. 2007;13:S20-8.
  19. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1217-24.
  20. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011;71:489-514.
  21. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;76:24-31.
  22. Schoemaker R, Wade JR, D'Souza J, Stockis A. Evaluation of brivaracetam efficacy as monotherapy in adult patients with focal seizures. *Epilepsy Res*. 2017;137:95-100.
  23. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutiérrez-Viedma A, Miró J, Asensio M, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia*. 2019;60:1593-601.
  24. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willrms LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017; 58:933-50.
  25. Gil-Nagel A, Marin H. Lacosamide: a new generation in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol*. 2011;52:159-62.
  26. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25:508-36.
  27. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 4. Art. No.: CD011412.
  28. Fernández-Anaya S, Villanueva V, Serratosa JM, Rico-Villademoros F, Rosa Rojo R, Pilar Sarasa P. Initial monotherapy with eslicarbazepine acetate for the management of adult patients with focal epilepsy in clinical practice: a meta-analysis of observational studies. *Int J Neurosci*. 2021;1-11.
  29. Gil-Nagel A, Álvarez Carriles J, Bermejo P, Carreño M, García-Morales I, García Peñas JJ, López-González FJ. Consensus statement for the management of generalized tonic-clonic seizures in Spain. *Acta Neurol Scand*. 2020;141:22-32.
  30. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Carreño M, Salas-Puig J, Caballero-Martínez F, Gil-Nagel A. Initiating antiepilepsy treatment: An update of expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt A):107540.
  31. Toledano R, Gil-Nagel A. Treatment of epilepsy with perampanel: conversion from add-on therapy to monotherapy. *Rev Neurol*. 2021;73:S01-S07.
  32. Villanueva V, Carreño M, Gil-Nagel A, Serrano-Castro PJ, Serratosa JM, Toledo M, et al. Identifying key unmet needs and value drivers in the treatment of focal-onset seizures (FOS) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE) in Spain through Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Epilepsy Behav*. 2021;122:108222.
  33. Verrotti A, Tambucci R, Di Francesco L, Pavone P, Lapadre G, Altobelli E, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Rev Neurother*. 2020; 20:167-73.
  34. Ruffolo G, Di Bonaventura C, Cifeelli P, Roseti C, Fattouch J, Morano A et al. A novel action of lacosamide on GABAA currents sets the ground for a synergic interaction with levetiracetam in treatment of epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2018;115:59-68.
  35. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;54:475-82.
  36. Palacios E, Clavijo-Prado C. Semiología de la crisis epiléptica: un reto clínico. *Repert Med Cir*. 2016;25:203-9.
  37. Fisher RS, Cross H, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:522-30.
  38. Requena M, Fonseca E, Olivé M, Abreira L, Quintana M, Mazuela G, et al. The ADAN Scale: A proposed scale for prehospital use to identify status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2019;26:760-855.
  39. Sheldon RS, Serletis A. Epidemiological aspects of transient loss of consciousness/ syncope. In: Benditt DG, Brignole M, Raviele A, Wieling W, eds. *Syncope and Transient Loss of Consciousness. A Multidisciplinary Approach*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 8-14.
  40. Webb J, Long B, Koefman A. An Emergency Medicine-Focused Review of Seizure Mimics. *J Emerg Med*. 2017;52:645-53.
  41. Kalkan A, Demirel A, Atis SE, Karaaslan EB, Ferhatlar ME, Senturk M. A new biomarker in the differential diagnosis of epileptic seizure: Neurogranin Am J Emerg Med. 2022;54:147-50.
  42. Hanin A, Denis JA, Frazzini V, Cousyn L, Imbert-Bismut F, Rucheton B, et al. Neuron Specific Enolase, S100-beta protein and progulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus. *J Neurol*. 2022;269:3752-60.
  43. Davies E, Elnagi F, Smith T. CT perfusion: stroke, seizure or both? *BMJ Case Rep*. 2021;14:e245723.
  44. Nuwer MR. EEG in the emergency department: speeding the patients toward the right treatment plans. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:855.
  45. Gil-Nagel A, Abou-Khalil B. Electroencephalography and video electroencephalography. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:323-45.
  46. Rosenthal ES. Seizures, Status Epilepticus, and Continuous EEG in the Intensive Care Unit. *Continuum (Minneapolis)*. 2021;27:1321-43.
  47. Sanabria-Sanchinell AA, Escobar-Pineda ES, Oliveros I, Perdomo-Mendizábal AL, Lara-Girón JC, Vega-Zeissig E, et al. Telemedicine and epilepsy: healthcare experience of a national reference center during the COVID-19 pandemic. *Rev Neurol*. 2021;73:390-3.
  48. Hobbs K, Krishnamohan P, Legault C, Goodman S, Parvizi J, Gururangan K, et al. Rapid Bedside Evaluation of Seizures in the ICU by Listening to the Sound of Brainwaves: A Prospective Observational Clinical Trial of Cerebellar's Brain Stethoscope Function. *Neurocrit Care*. 2018;29:302-12.
  49. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälväinen R, Rocamora R, Christensen H; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017;2:103-15.
  50. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:528-31.
  51. Sculier C, Gainza-Lein M, Sanchez-Fernandez I, Lodenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*. 2018;59:155-9.
  52. Thurman DJ, Hersdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55:1479-85.
  53. Vega Sánchez I, Burillo-Putze G, Ibrahim-Achi D, Galicia Paredes M, Supervía A, Puiguri-guer Ferrando J, en representación de la Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (REDURHE). Crisis convulsivas secundarias al consumo de drogas ilegales atendidas en urgencias hospitalarias. Estudio multicéntrico nacional. *Rev Esp Urg Emerg*. 2022;1:75-80.
  54. Hitchings AW. Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse Drug Reactions Bulletin*. 2016;298:1151-4.