

# Conceptos básicos de epilepsia

## Aspectos prácticos del tratamiento antiepiléptico

Susana Boronat, MD, PhD

- Crisis epiléptica: manifestaciones clínicas de una descarga excesiva y/o hipersíncrona de neuronas
- Epilepsia: enfermedad neurológica crónica caracterizada por crisis epilépticas recurrentes
- Diagnóstico diferencial:
  - Trastorno paroxístico no epiléptico
    - Neonatal: jittering, mioclonus del sueño
    - Espasmo del llanto/ Crisis anóxicas reflejas
    - Shuddering attacks
    - Movimientos de autogratificación
  - Crisis psicógenas

# Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009

\*†Anne T. Berg, ‡Samuel F. Berkovic, §Martin J. Brodie, ¶Jeffrey Buchhalter, #\*\*J. Helen Cross,  
††Walter van Emde Boas, ‡‡Jerome Engel, §§Jacqueline French, ¶¶Tracy A. Glauser, ##Gary  
W. Mathern, \*\*\*Solomon L. Moshé, †Douglas Nordli, †††Perrine Plouin, and ‡Ingrid E. Scheffer

*Epilepsia*, 51(4):676–685, 2010

Crisis:

**Generalizadas:** se originan en un punto y rápidamente se distribuyen bilateralmente (aunque pueden ser asimétricas)

**Focales:** se originan en un punto limitado a un hemisferio

Focal secundariamente generalizada

Table 1. Classification of seizures<sup>a</sup>

Generalized seizures
Tonic-clonic (in any combination)
Absence
Typical
Atypical
Absence with special features
Myoclonic absence
Eyelid myoclonia
Myoclonic
Myoclonic
Myoclonic atonic
Myoclonic tonic
Clonic
Tonic
Atonic
Focal seizures
Unknown
Epileptic spasms

<sup>a</sup>Seizure that cannot be clearly diagnosed into one of the preceding categories should be considered unclassified until further information allows their accurate diagnosis. This is not considered a classification category, however.



**Table 3. Electroclinical syndromes and other epilepsies**

Electroclinical syndromes arranged by age at onset<sup>a</sup>

Neonatal period

- Benign familial neonatal epilepsy (BFNE)
- Early myoclonic encephalopathy (EME)
- Ohtahara syndrome

Infancy

- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- West syndrome
- Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)
- Benign infantile epilepsy
- Benign familial infantile epilepsy
- Dravet syndrome
- Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders

Childhood

- Febrile seizures plus (FS+) (can start in infancy)
- Panayiotopoulos syndrome
- Epilepsy with myoclonic atonic (previously astatic) seizures
- Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)
- Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)
- Late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)
- Epilepsy with myoclonic absences
- Lennox-Gastaut syndrome
- Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS)<sup>b</sup>
- Landau-Kleffner syndrome (LKS)
- Childhood absence epilepsy (CAE)

Adolescence – Adult

- Juvenile absence epilepsy (JAE)
- Juvenile myoclonic epilepsy (JME)
- Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone
- Progressive myoclonus epilepsies (PME)
- Autosomal dominant epilepsy with auditory features (ADEAF)
- Other familial temporal lobe epilepsies

Less specific age relationship

- Familial focal epilepsy with variable foci (childhood to adult)
- Reflex epilepsies

Distinctive constellations

Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE with HS)

Rasmussen syndrome

Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma

Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy

Epilepsies that do not fit into any of these diagnostic categories can be distinguished first on the basis of the presence or absence of a known structural or metabolic condition (presumed cause) and then on the basis of the primary mode of seizure onset (generalized vs. focal)

Epilepsies attributed to and organized by structural-metabolic causes

Malformations of cortical development (hemimegalencephaly, heterotopias, etc.)

Neurocutaneous syndromes (tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber, etc.)

Tumor

Infection

Trauma

Angioma

Perinatal insults

Stroke

Etc.

Epilepsies of unknown cause

Conditions with epileptic seizures that are traditionally not diagnosed as a form of epilepsy per se

Benign neonatal seizures (BNS)

Febrile seizures (FS)

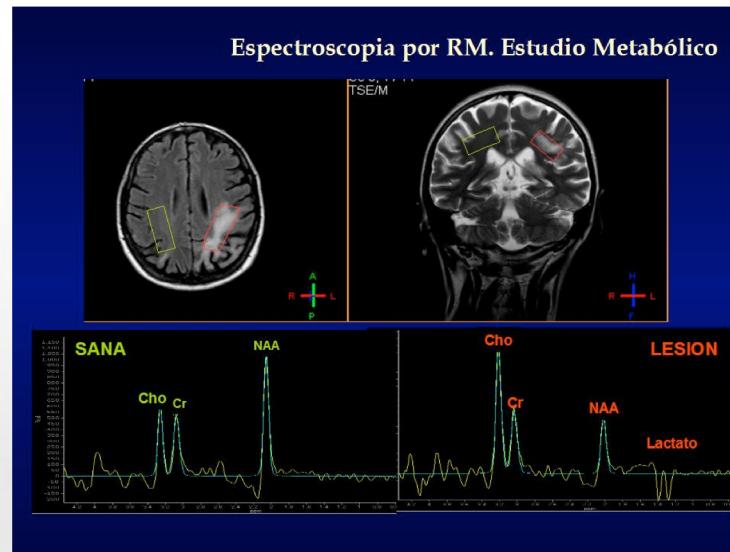
<sup>a</sup>The arrangement of electroclinical syndromes does not reflect etiology.

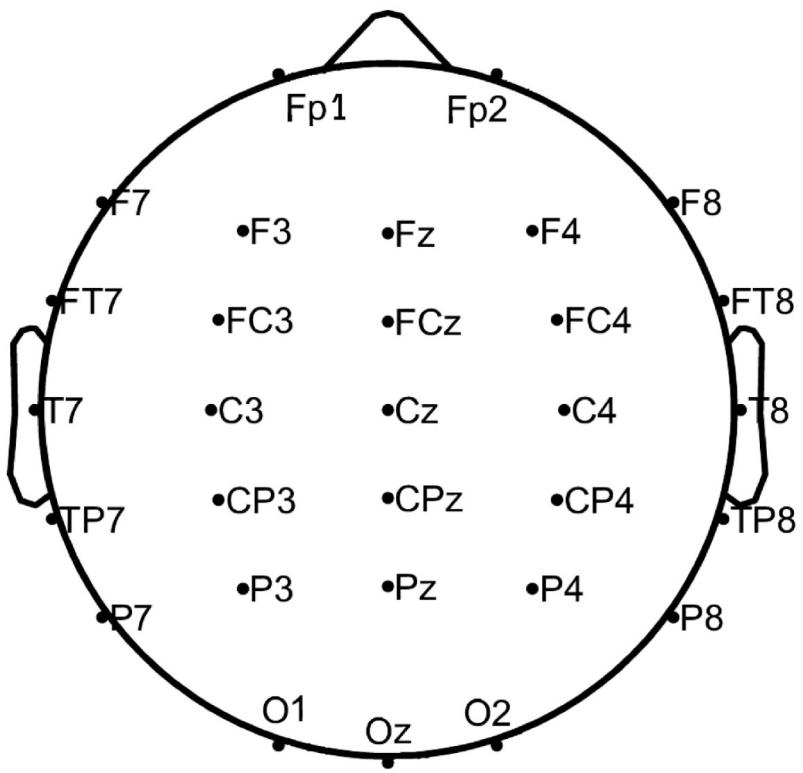
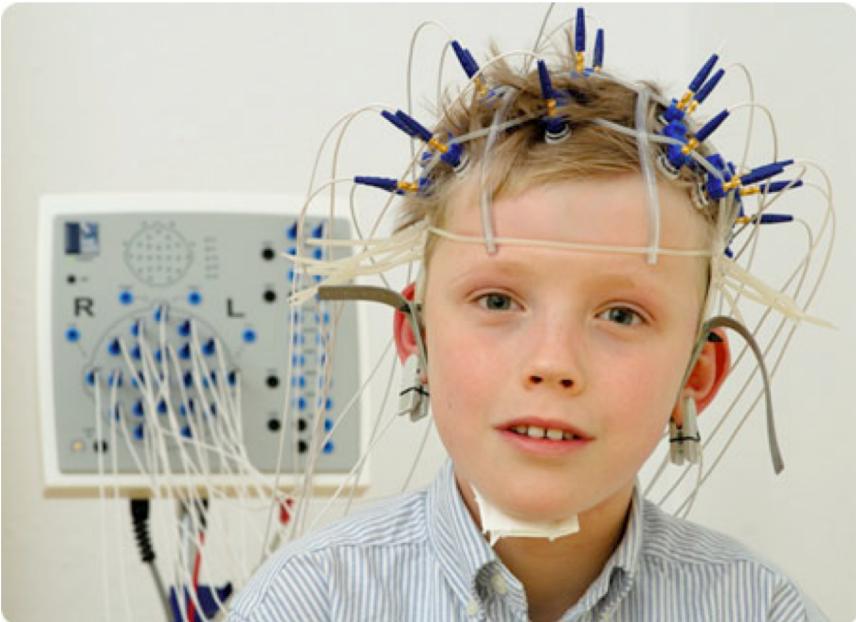
<sup>b</sup>Sometime referred to as Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep (ESES).



# Estudios

- EEG con electrodos de superficie
  - Ictal
  - Interictal: basal, grafoelementos interictales (focal/generalizada) con SUEÑO (polisomnografía nocturna si se precisa)
- RMN craneal 3Ts
  - con espectroscopia (si sospecha de déficit de creatina, enfermedad mitocondrial, lesión focal)





# EPILEPSIA ROLÁNDICA (Epilepsia benigna con puntas centrotemporales)



# Punta-onda continua en sueño lento (POCS) ESES: electric status epilepticus in sleep

## Landau-Kleffner Syndrome: Initial EEG

Awake EEG



Sleep EEG: CSWS



SEPTEMBER 2013

# GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction

Gaetan Lesca<sup>1-4,24</sup>, Gabrielle Rudolf<sup>4-6,24</sup>, Nadine Bruneau<sup>4,7-9</sup>, Natalia Lozovaya<sup>7-10</sup>, Audrey Labalme<sup>1,4</sup>, Nadia Boutry-Kryza<sup>3,4,11</sup>, Manal Salmi<sup>4,7-9</sup>, Timur Tsintsadze<sup>4,7-9</sup>, Laura Addis<sup>12</sup>, Jacques Motte<sup>4,13</sup>, Sukhvir Wright<sup>14</sup>, Vera Tsintsadze<sup>7-9</sup>, Anne Michel<sup>15</sup>, Diane Doummar<sup>16</sup>, Karine Lascelles<sup>17</sup>, Lisa Strug<sup>18,19</sup>, Patrick Waters<sup>14</sup>, Julitta de Bellescize<sup>4,20</sup>, Pascal Vrielynck<sup>21</sup>, Anne de Saint Martin<sup>4,22</sup>, Dorothee Ville<sup>4,23</sup>, Philippe Ryvlin<sup>3,4,20</sup>, Alexis Arzimanoglou<sup>3,4,20</sup>, Edouard Hirsch<sup>4-6</sup>, Angela Vincent<sup>14</sup>, Deb Pal<sup>12</sup>, Nail Burnashev<sup>4,7-9</sup>, Damien Sanlaville<sup>1-4</sup> & Pierre Szepetowski<sup>4,7-9</sup>

**Annals of  
NEUROLOGY**An Official Journal of  
the American Neurological  
Association and the  
Child Neurology Society

Brief Communication

**Absent CNKS2 causes seizures and intellectual,  
attention, and language deficits**

2014

## Frequency of CNKS2 mutation in the X-linked epilepsy-aphasia spectrum

\*John A. Damiano, \*Rosemary Burgess ID, ††Sara Kivity, ‡Tally Lerman-Sagie, §Zaid Afawi,  
¶¶Ingrid E. Scheffer, \*Samuel F. Berkovic, and \*Michael S. Hildebrand

*Epilepsia*, 58(3):e40–e43, 2017  
doi: 10.1111/epi.13666



# Caso clínico

Paciente que hace crisis de desconexión del medio de unos segundos

## EPILEPSIA

### FOCAL

Crisis focales temporales con alteración del nivel de conciencia

### GENERALIZADA

Ausencias

## TPNE

Ensoñamiento

*Anamnesis dirigida: automatismos motores y más larga: focal*

*Exploración dirigida: hiperventilación: desencadena ausencias. Ver vídeos.*

*EEG: patrones distintos*

TRATAMIENTOS **DISTINTOS!!** Inhibidores de canal de Na  
(focales) empeoran las ausencias

## Estudio de causa para definir el SÍNDROME EPILÉPTICO

- Tratamiento antiepileptico más efectivo
- Tratamiento etiológico si existe
- Pronóstico

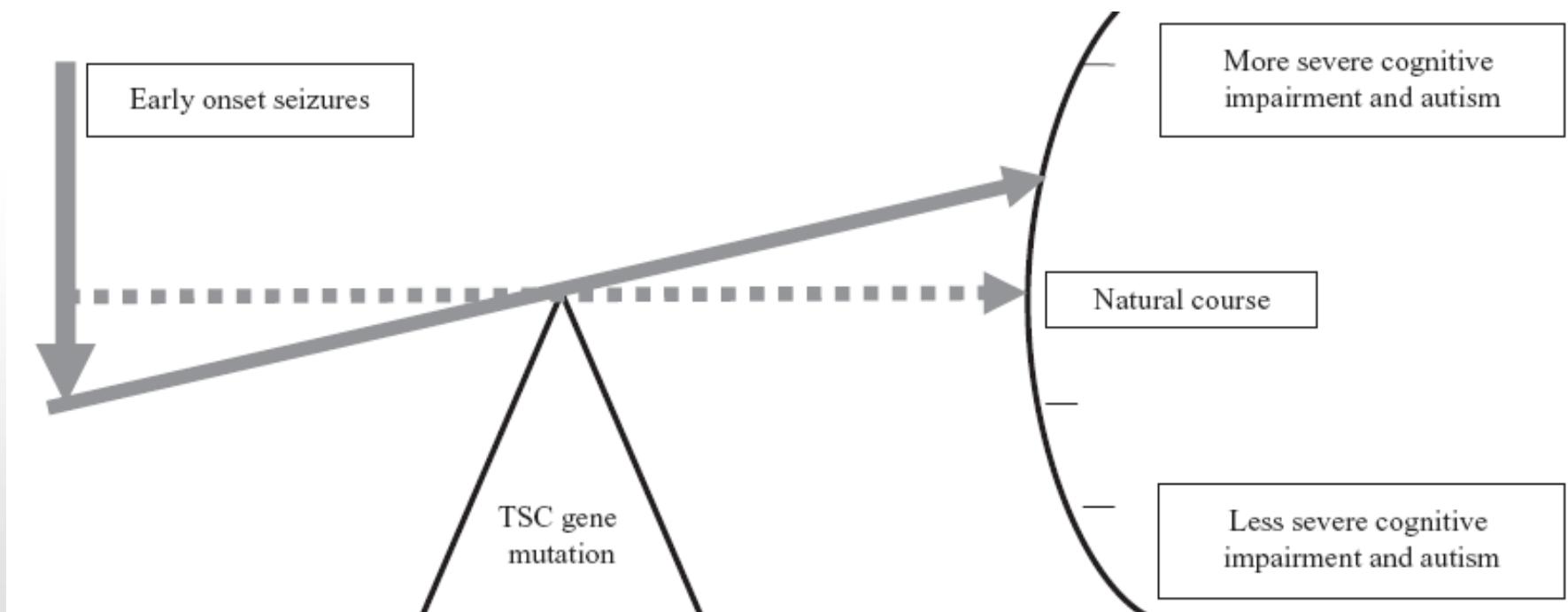


# Autism Spectrum Disorders in Tuberous Sclerosis: Pathogenetic Pathways and Implications for Treatment

2010

**Paolo Curatolo, MD,<sup>1</sup> Valerio Napolioni, PhD,<sup>2</sup> and Romina Moavero, MD<sup>1</sup>**

Journal of Child Neurology  
25(7) 873-880



# Tratamiento

- Antiepilepticos
- Si epilepsia refractaria (30%) (no respuesta a 2 antiepilepticos):
  - CIRUGÍA EPILEPSIA
    - Focal
    - Riesgo beneficio de déficits neurológicos postcirugía vs epilepsia no controlable
    - Tipos: resección focal, hemisferectomía funcional
  - Otros:
    - Estimulador vagal
    - Dieta cetogénica

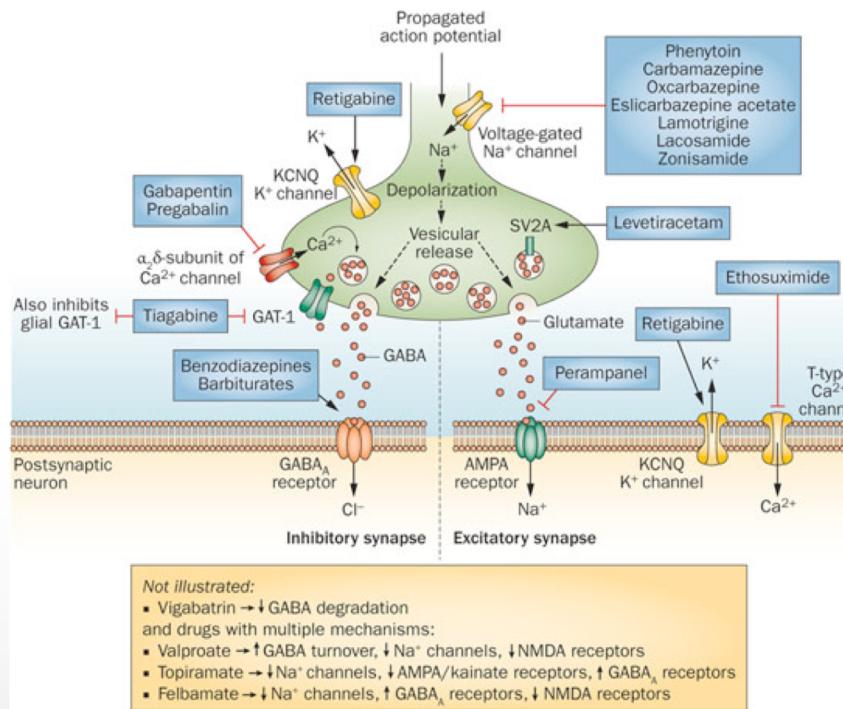
# Antiepilépticos

- \* Modificación del balance perdido entre inhibición (GABA) y excitación (glutamato)
- \* Fármacos:
  - \* Fenobarbital, fenitoína, primidona
  - \* Etosuximida
  - \* Carbamacepina, oxcarbacepina, eslicarbacepina/ lamotrigina (inhibidores de canales de Na<sup>+</sup>)
  - \* Valproato
  - \* Vigabatrina, gabapentina, tiagabina
  - \* Benzodiacepinas
  - \* Levetiracetam, brivaracetam
  - \* Topiramato, zonisamida
  - \* Lacosamida
  - \* Rufinamida
  - \* *Retigabina (ezogabina)-retirada por afectación retiniana*
  - \* Perampanel
  - \* Bromuros (en Alemania)
  - \* Estiripentol
  - \* *Cannabidiol*
  - \* *Fenfluramina*

Actualmente el tratamiento está orientado a tratar **tipo de crisis**:

-focales (inhibidores de canal de Na: oxcarbacepina, eslicarbacepina)

-amplio espectro (focales+generalizadas): valproato, levetiracetam, zonisamida



Fármacos parecidos entre ellos pero mejora el perfil de efectos secundarios o farmacocinética:

Topiramato (Topamax) → Zonisamida (Zonegran)

Levetiracetam (Keppra) → Brivaracetam (Briviac)

# Dieta cetogénica

- Dieta que produzca cuerpos cetónicos (situación parecida al ayuno)
- Aporte de mayoría de calorías en forma de grasas. Reducción importante de los hidratos de carbono.
- Muy difícil adherencia, sobre todo en pacientes mayores. Necesita control estrecho por dietista.
- Variante: LGIT (low glycemic index therapy): restricción de hidratos de carbono con un alto índice glicémico



Estimulador de nervio vago

Cirugía de la epilepsia  
Enviar precozmente a valoración

# Epileptogénesis

- Proceso mediante el cual se produce una alteración funcional en el cerebro que provoca una epilepsia
  - Fases:
    - 1) Evento precipitante (lesión o trastorno genético previo)
    - 2) Periodo latente (cambios moleculares y/o anatómicos: muerte neuronal, disregulación de canales iónicos o neurotransmisores)
    - 3) Epilepsia
- Kindling: fenómeno mediante las crisis por sí mismas contribuyen a la progresión de la epilepsia
- Esclerosis mesial temporal: epilepsia más frecuente del adulto. Fármacorresistente. Epileptogénesis secundaria (antecedentes de status epiléptico o convulsiones febriles largas (excitotoxicidad del glutamato))

- **Tomo un antiepileptico. Me he saltado una dosis, qué hago, me la tomo cuando me dé cuenta? ¿O ya me espero a la siguiente dosis?**

#### **DEPENDE:**

- **Si cada 24 h** (suele ser nocturna (21h))

**Nunca tomar doble dosis**

- Te la tomas en cuanto te des cuenta

- *Te acuerdas a:*

- » A las 7 de la mañana: te la tomas (pero tal vez tengas un poco de somnolencia en algún momento de la mañana) y dosis siguiente nocturna habitual
      - » Horario escolar (8-15): tomar (llamar a padres desde escuela/instituto y que la traigan en cuanto puedan)
      - » Entre 15 y 18 h: tomar y retrasar siguiente dosis a las 23:00
      - » A partir de las 18: tomártela cuando te acuerdes y saltar la de esa noche

- **Si cada 12 h (7:30-21):**

- Te la tomas en cuanto te des cuenta

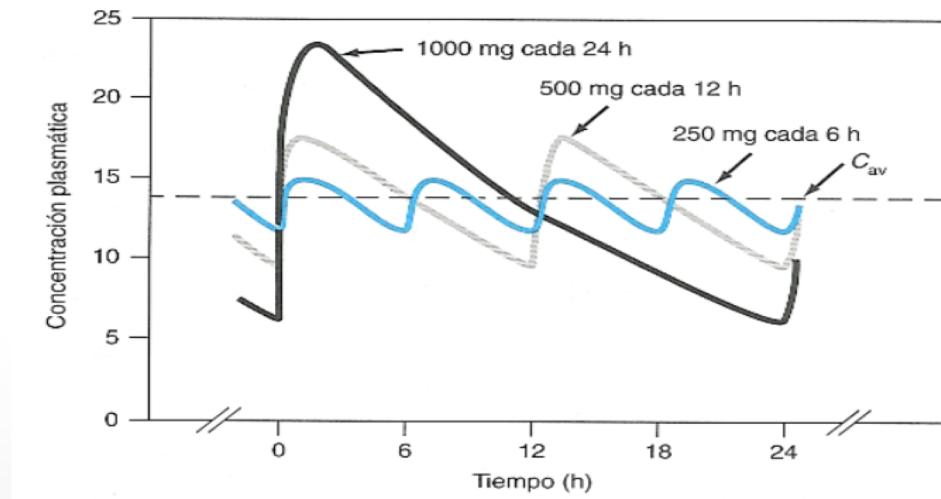
- *Te olvidas por la mañana y te acuerdas:*

- » durante horario escolar: llamar a padres que traigan medicación
      - » entre 15 y 18: tomártela cuando te acuerdes y retrasar siguiente dosis a las 23:00
      - » A partir de las 18: tomártela cuando te acuerdes y saltar la de esa noche

- *Te olvidas por la noche y te acuerdas por la mañana: sigues ritmo normal*

**Vida media plasmática** o vida media de eliminación es una constante que indica el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco del organismo o bien el tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles máximos

**Estabilidad** de niveles plasmáticos: se alcanza tras 5 vida medias



Semivida aprox de 12 horas:  $12 \times 5$ : 2 días y medio

Vida media más larga:  
perampanel (105 horas;  
se reduce si se combina  
con fármacos inductores)

**Le han diagnosticado una epilepsia a mi hijo y ha empezado una pauta ascendente de fármaco a lo largo de 1 semana/ 2 semanas/ 4 semanas. Todavía tiene crisis, qué tengo que hacer?** Hay que esperar hasta que estamos en fase estable (puede tardar aprox desde 3 a 20 días) par cambiar dosis

# Síndromes epilépticos pediátricos

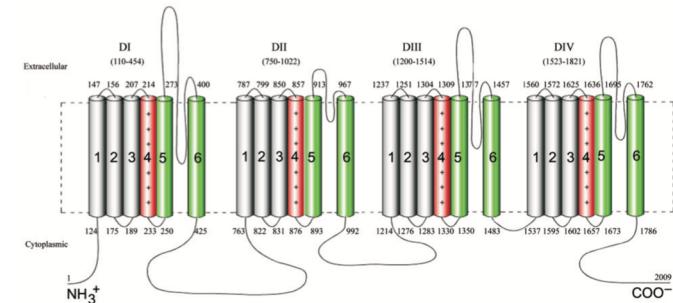


# Síndrome de Dravet y otras epilepsias genéticas

*Dra Susana Boronat*

# Síndrome de Dravet

- Espectro de **epilepsia por mutaciones en SCN1A:**
  - Dravet (Epilepsia mioclónica severa de la infancia): Lactante normal con convulsiones febriles (hemicuerpo, largas (status frecuente), a veces <6 meses). Después se añaden convulsiones sin fiebre, mioclonías y deterioro cognitivo
  - GEFS (Genetic Epilepsy with Febrile Seizures)
  - Crisis febriles,
    - Variabilidad intrafamiliar
- Tratamiento:
  - Ácido Valproico (Depakine), estiripentol, clobazam (Noiafren)
  - EVITAR los inhibidores del canal de Na<sup>+</sup> (porque pueden provocar un empeoramiento de la epilepsia)
  - Nuevos tratamientos: Fenfluramina, cannabidiol...

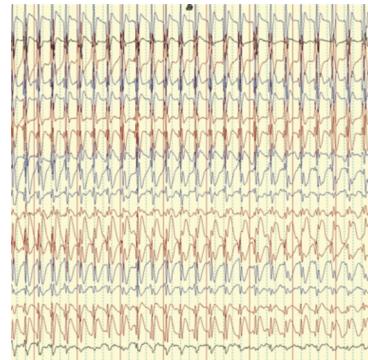


# Epilepsias genéticas y correlación electroclínica



Desde hace unos meses, problemas de conducta,  
más irritable, se cae más

Mowat-Wilson



PSG: POCS (Punta-onda  
contínua en sueño)  
Deterioro cognitivo  
Tratamiento: corticoides



Episodios de  
caída al suelo  
(drop attacks)



Crisis atónicas: refractario a  
múltiples tratamientos

Coffin-Lowry



SIDEs (Stimulus-Induced  
Drop Episodes)

## GeneReviews

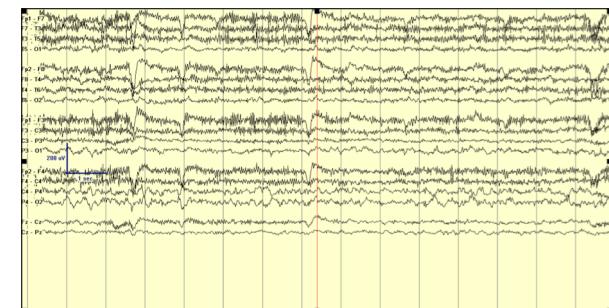
# Individualizar el tratamiento según etiología

- **EPILEPSIA en el síndrome Dup15q**

- En esta región hay un grupo de genes que codifican subunidades del canal de GABA
  - Hallazgos de EEG característicos:

Ritmos rápidos (**beta** >13 Hz) (alfa N: 8-13 Hz)

Exceso de expresión de las 3 subunidades de los receptores GABA:  $\alpha 5, \beta 3, \gamma 3$



- Mayor riesgo de Epilepsia refractaria, Status epiléptico y SUDEP
  - En caso de **espasmos** infantiles: se recomienda **ACTH** (o corticoides) en lugar de vigabatrina
  - **Evitar** en lo posible la administración de **benzodiacepinas** y otros fármacos de efecto principal gabérgico, como la pregabalina, la tiagabina o los barbitúricos. *Protocolo en status epiléptico??*
  - Se recomienda realizar polisomnografía nocturna: descartar **POCS**

# Mutaciones del canal de K<sup>+</sup> (KCNQ2, KCNQ3)

- Epilepsias neonatales

- Epilepsia familiar neonatal benigna: inicio 2-8 días. Desaparece 1 mes-1 año
- Encefalopatía epiléptica neonatal KCNQ2 (*suele ser de novo*)

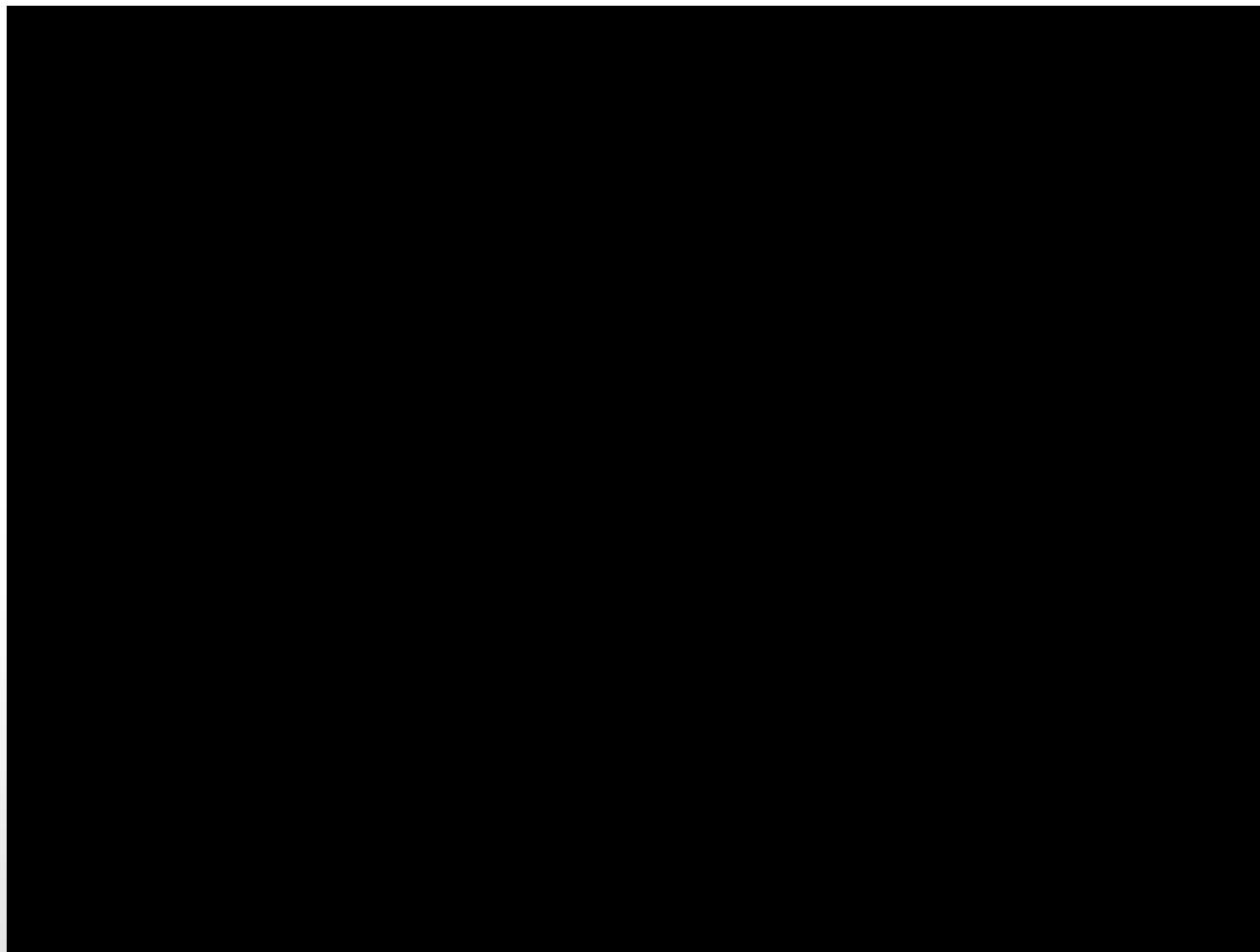
*Importancia para el tratamiento:*

- *Fármaco que provoca apertura de los canales de K<sup>\*</sup> (retigabina): efectivo en algunos casos cuando inicio precoz, pero se retiró por efectos secundarios. En fase de estudio otro fármaco con efectos parecidos*
- *Más efectivos los inhibidores de canal de Na<sup>+</sup> (fenitoína, oxcarbacepina) que el fenobarbital, benzodiacepinas (las cuales hay que intentar evitar en periodo neonatal porque por inmadurez pueden ser excitatorias en lugar de inhibitorias)*

# 1. ESPASMES INFANTILS

# CLÍNICA

- Lactants 3-7 mesos (en general < 1 any). EN DEBUT MÉS TARDÀ PENSAR EN ESCLEROSI TUBEROSA.
- Desenvolupament psicomotor previ normal.
- Inicien quadre consistent en espasmes epilèptics: contracció brusca de musculatura axial (coll, tòrax superior, arrel d'extremitats) seguit de fase tònica, simètric.
  - En extensió
  - En flexió
  - Mixta (flexió d'EESS i extensió d'EEII)
- Després hiporeactivitat 1-2 minuts. A vegades crisis d'hiporeactivitat sense espasme previ.



27





28

# CLÍNICA

- SALVES D'ESPASMES EN TRANSICIÓ VIGÍLIA-SON, 2-10 minuts durada, uns 10-15 espasmes/minut.
- Canvi comportamental previ a l'inici de la salva.
- Irritabilitat entre salves → retard psicomotor progressiu

**ESPASMES EPILEÙPTICS**

**+**

**RETARD PSICOMOTOR**

**+**

**HIPSARRÍTMIA**

**=**

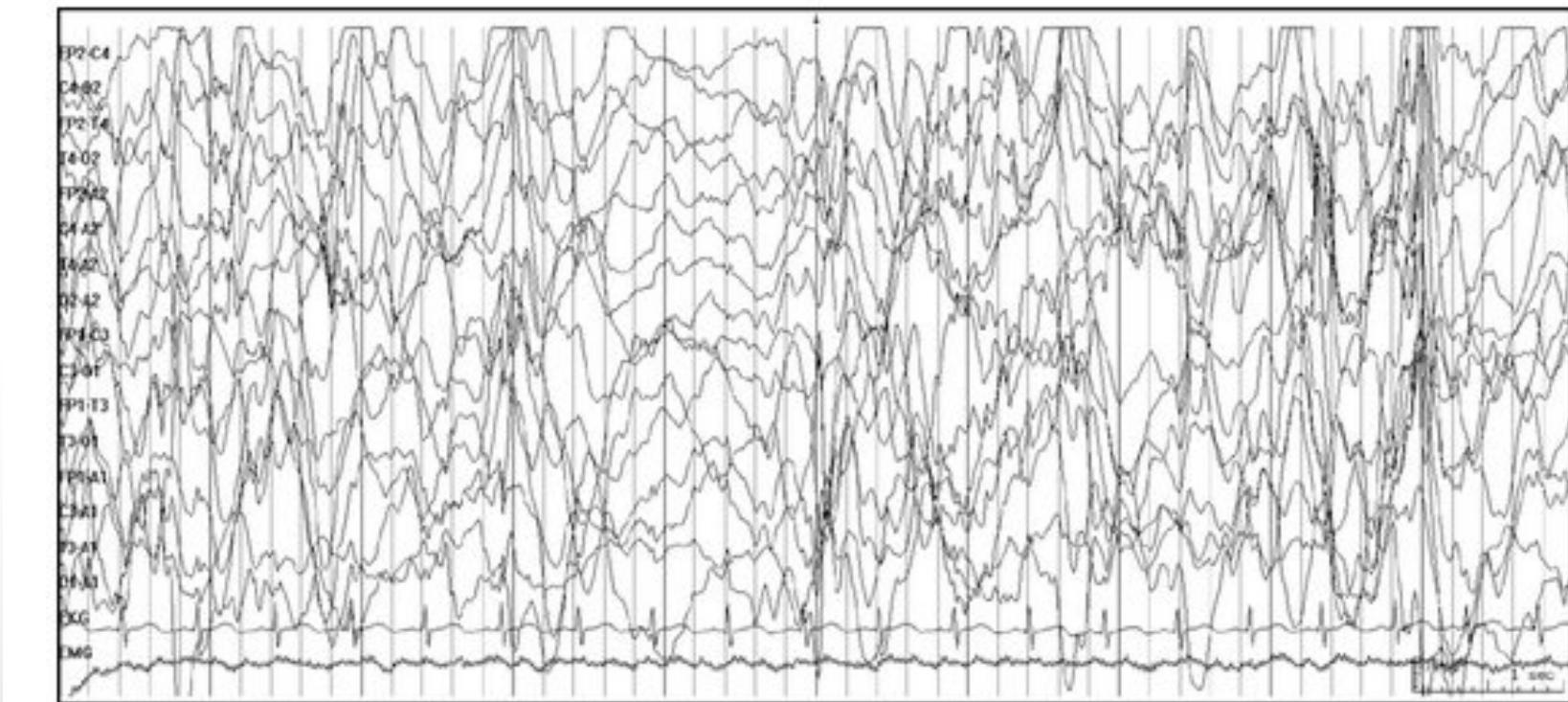
**SÍNDROME DE WEST**

# DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

- Còlics del lactant, RGE, sd Sandifer
- Reflex de Moro exagerat
- Reacció de sobresalt exagerada
- Mioclonus benigna de la son
- Epilèpsies mioclòniques (contracció brusca sense fase tònica)

# EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

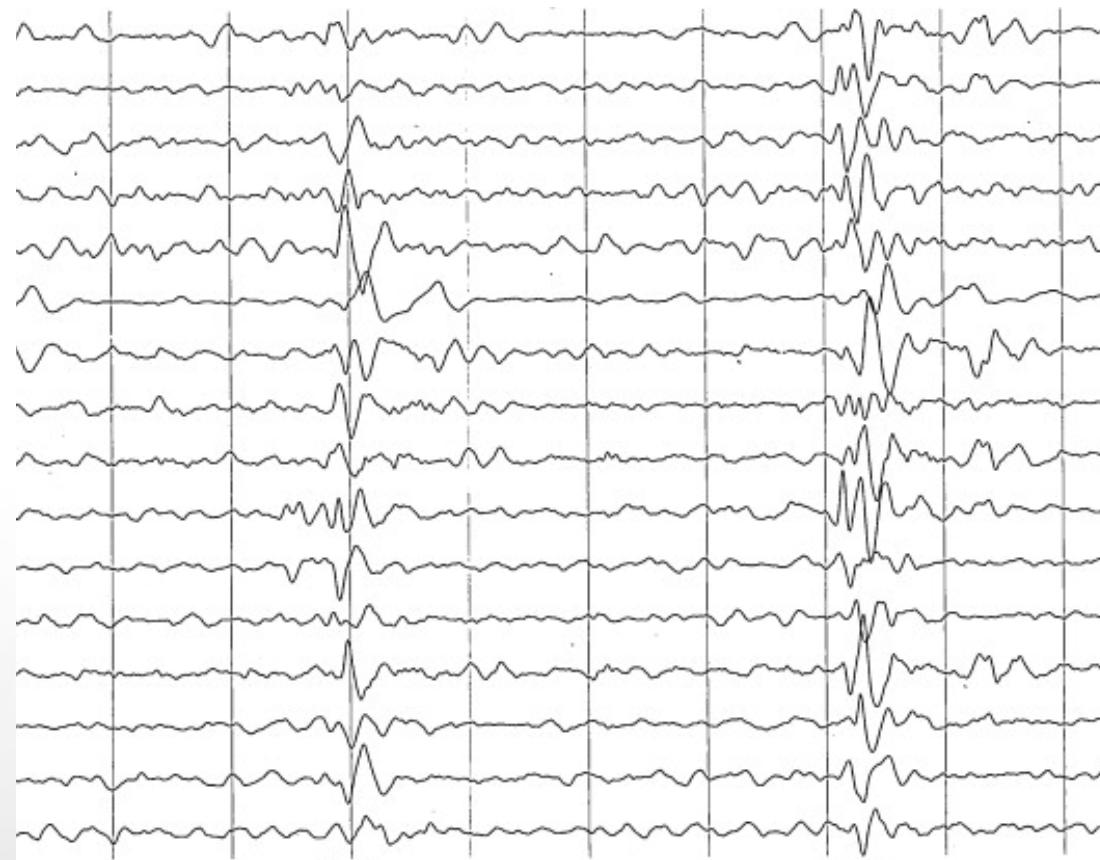
- VIDEO-EEG



Hipsarrítmia = “caos”

# EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

- VIDEO-EEG



Espasme epilèptic sense hipsarrítmia

33



# IDIOPÀTICS vs SIMPTOMÀTICS

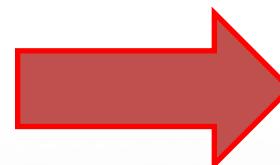
- Poden ser secundaris a:

- Malformacions del desenvolupament cortical / lesions focals



RM cerebral

- Malalties metabòliques



Estudi metabòlic (aa,  
AO, biotinidasa, LCR, assaig  
vitB6)

- Síndromes epilèptiques genètiques



- Array CGH
- Panells de gens / Exoma clínic

Qualsevol epilepsia que debuta a aquesta edat pot donar espasmes epilèptics!



# TRACTAMENT

- 1<sup>a</sup> ELECCIÓ: ACTH.
  - DOSIS BAIXES = 20U/d im (= 0.2mg/d) durant 2 setmanes i 40U/d si no resolució clínica i elèctrica
  - DOSIS ALTES = 150U/m<sup>2</sup>/d x 3 stm i descens posterior
- VIGABATRINA: 100-150mg/kg/d
  - Menys eficaç en espasmes infantils idiopàtics
  - MÉS EFICAÇ en espasmes infantils secundaris a esclerosi tuberosa
- ALTRES FAEs: VALPROAT, ZONISAMIDA,... resposta irregular
- COFACTORS: PIRIDOXINA, BIOTINA...

# 2. SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

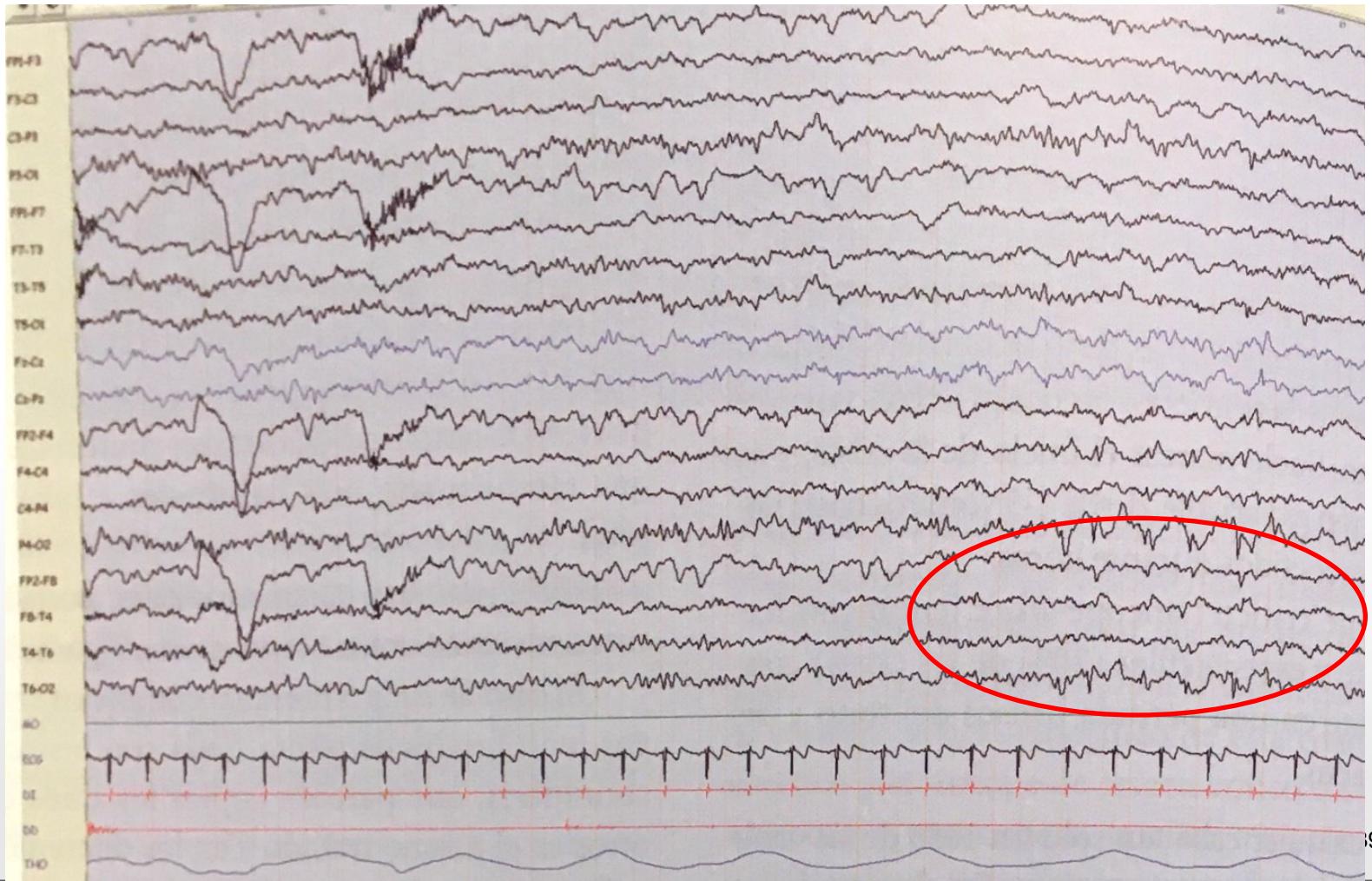
- 1/3 nens crisi única, 1/3 2-3 crisis, 1/3 vàries crisis.
- Crisi:
  - VÒMIT: signe més característic i freqüent (70-85%)
  - Síncope ictal: pèrdua brusca de to i areactivitat (50%)
  - SÍMPTOMES AUTONÒMICS**: pal·lidesa, miosi, incontinència, tos, hipersalivació.
    - Cardio: taquicàrdia, bradicàrdia → PCR!
  - Signe localitzador: desviació cefàlica i ocular

# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

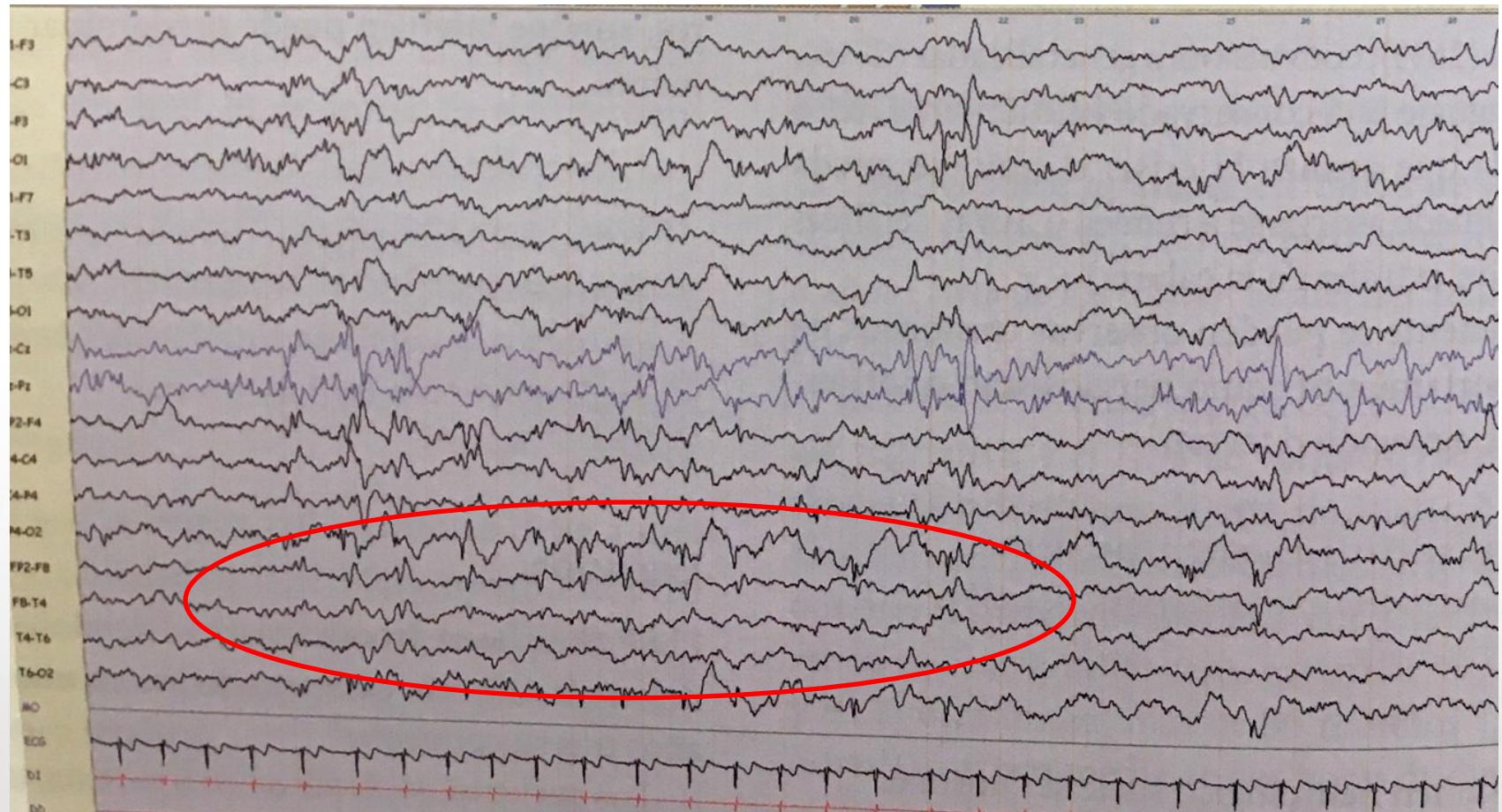
- Solen ser al vespre, inici de la son/somnolència
- A vegades finalitza amb moviments clònics focals o generalitzats
- Durada llarga >5 minuts
- Fins 30-50% més de 30 min → status epilèptic no convulsiu (**STATUS AUTONÒMIC**)!!!
- DD migranya, encefalitis, GEA,...

# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

- EEG:



# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos



# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

## TRACTAMENT:

- **De la crisi:**

- No administrar a no ser que evolucioni a status (>30 min).
- Si status, seguir algoritme (iniciem amb Benzodiacepines: diacepam 0.3mg/kg ev (0.5mg/kg rectal) o midazolam 0.1mg/kg ev (0.3mg/kg intranasal o bucal)).
- COMPTE EN SOBREMEDICAR PER ALT RISC D'ALT CARDIORRESPIRATÒRIA!!!

# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

## TRACTAMENT:

- **Profilàctic:**

- No indicat en la majoria de casos
- Indicat si crisis freqüents o severes o si no cedeix en 2-3 anys
- Fàrmacs «antifocals», carbamacepina el més estudiat
- Si s'indica, mantenir 2-3 anys i retirar
  
- Diaceepam rectal o midazolam bucal en nens amb crisis perllongades

# SÍNDROME DE PANAYIOTOPoulos

## EVOLUCIÓ:

- Gairebé sempre autolimitat en 2-3 anys. Tractament profilàctic???
- RM no necessària si clínica i EEG compatibles, si es fa sol ser normal
- Neuropsico: en nens sense AP previs, no afectació. Compte nens amb alteració cognitiva prèvia...

# 1. EPILEPSIA D' ABSÈNCIES INFANTILS

# EPIDEMIOLOGIA

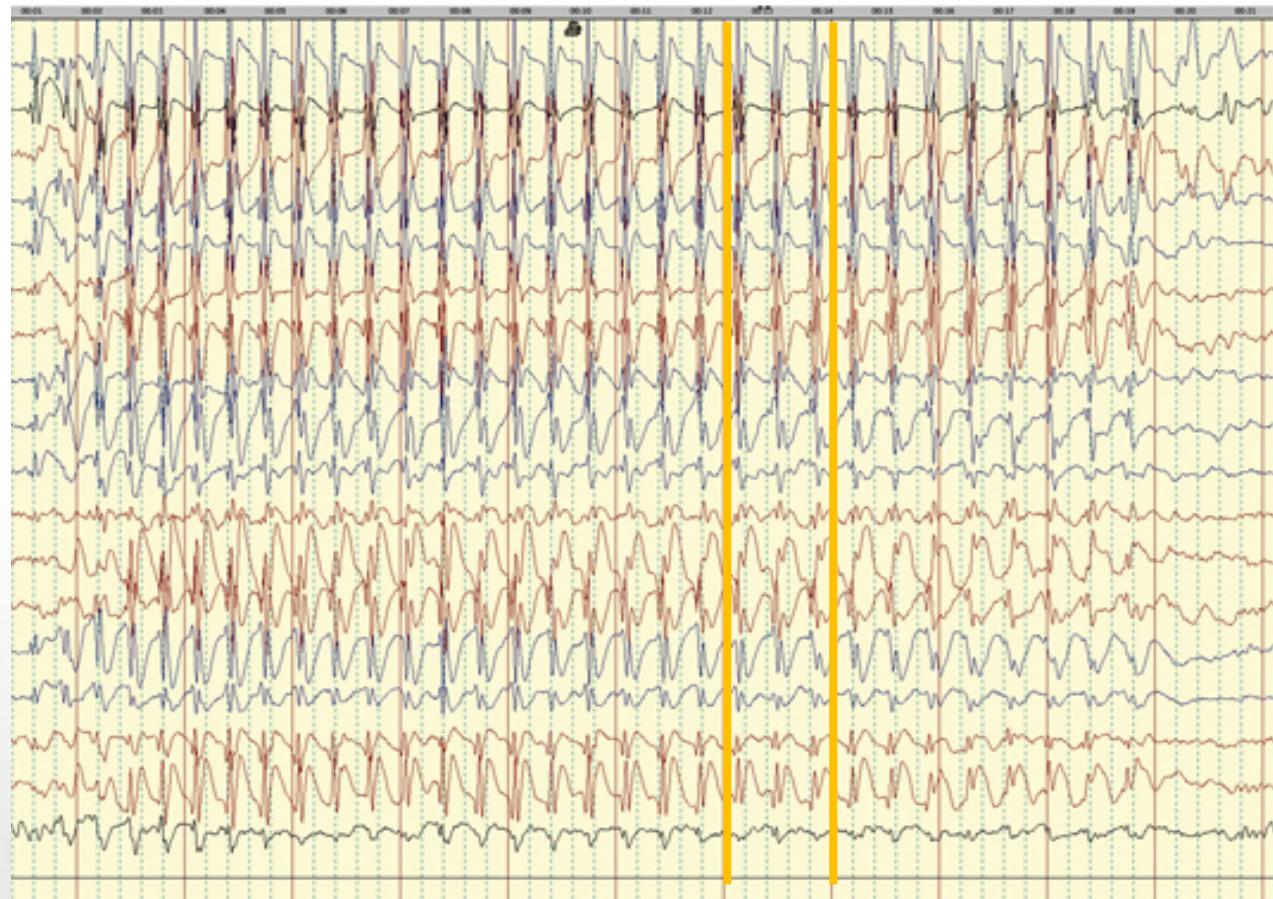
- Epilèpsia generalitzada idiopàtica
- Debut en >4 anys (**5-7**)
- Major prevalença en nenes
- Nens amb **DPM normal**
- 10-15% epilepsies d'inici <14 anys

# CORRELACIÓ ELECTROCLÍNICA

- Absències breus (4-20 seg) i freqüents (decenes/dia)

EEG crític amb  
hiperventilació

Punta ona a 3  
Hz



# TRACTAMENT

- Primera elecció = **Àcid valproic (AV)** o **etosuximida (ESM)**
- Si fracassa → provar l'altra en monoteràpia (o associar els dos)
  - Lamotrigina (LTG) si nenes en edat fèrtil

Menys  
eficaç

Poden empitjorar les absències: CBZ, OXC, fenitoïna (DPH), fenobarbital (PB), tiagabina (TGB) i vigabatrina (VGB)

# PRONÒSTIC

- Les crisis es controlen en el **90%**
- Durada 4 anys, edat de resolució: **9 anys** → retirada tractament + EEG de control
- Risc de recurrència al retirar el tractament 20%
- Els que no remeten poden evolucionar a EAJ

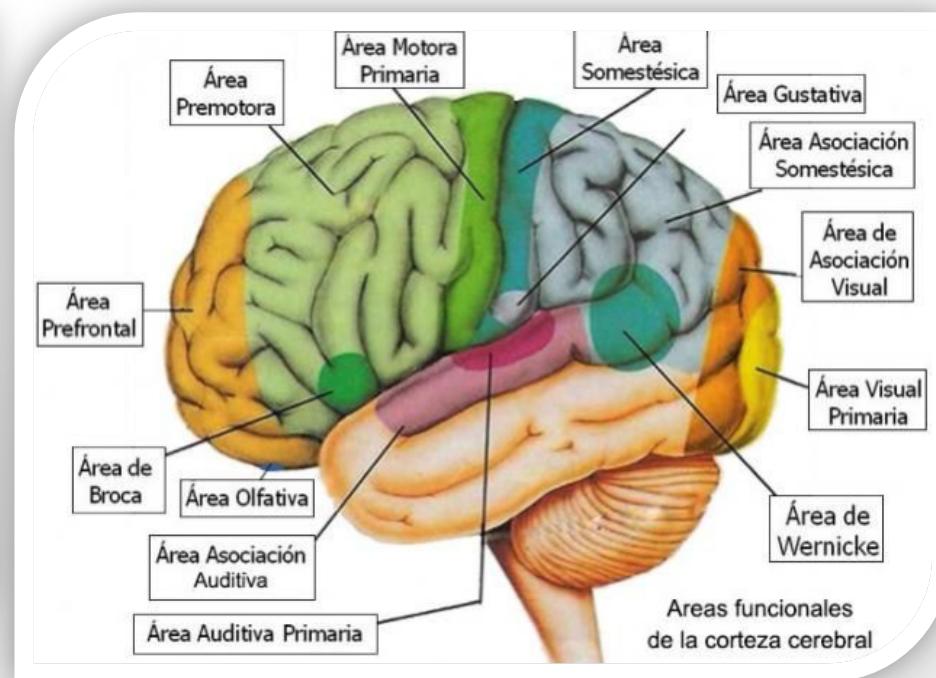
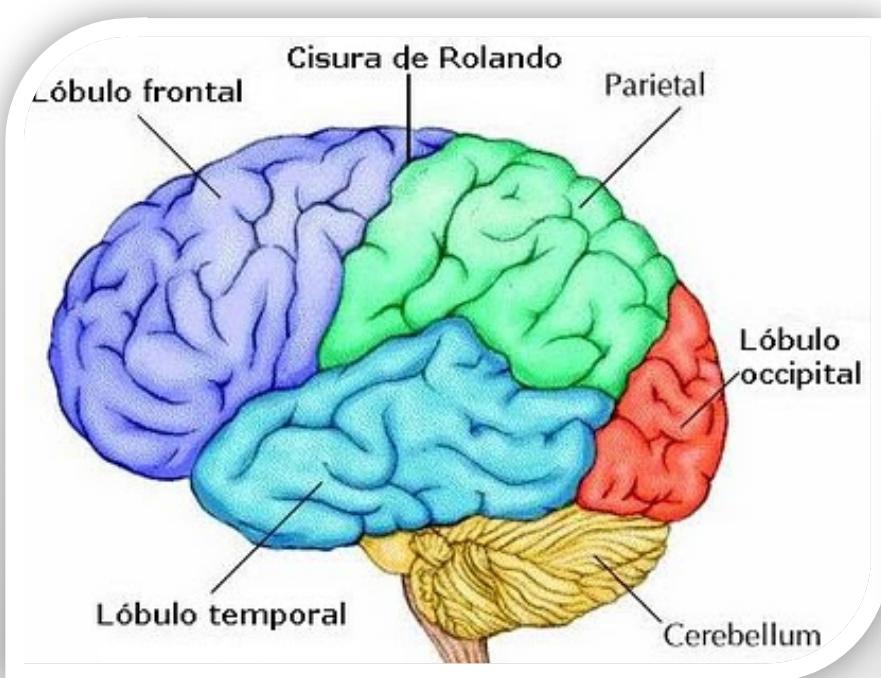
# 2. EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFÀNCIA (ROLÀNDICA)

# EPIDEMIOLOGÍA

- Epilèpsia **focal** benigna de la infància
- Base genètica: >1/4 pacients tenen historia familiar d' epilepsia
- 12% de les epilepsies en nens 0-14 anys
- Escolars amb **DPM normal**
- Edat debut: 3 a 13 anys (**7-9**)

# MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

- Origen còrtex sensitivomotor rolàndic o perisilvià → cara i orofaringe

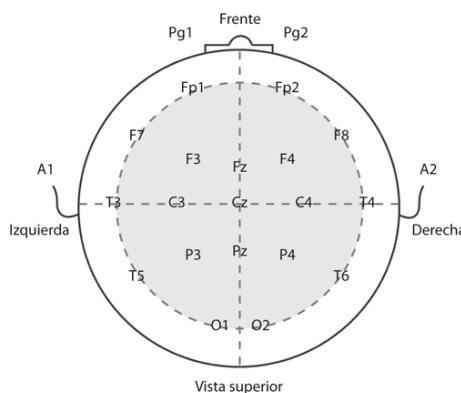


- Crisis 85%: **SENSE PÈRDUA DE CONSCIÈNCIA**
  - Contraccions hemifacials, es poden estendre a ES o EI ipsilateral
  - Bloqueig de la parla
  - Manifestacions orofaríngies

Parestèsies al llavis, llengua, mucosa oral  
Sorolls guturals  
Hipersalivació i babeig

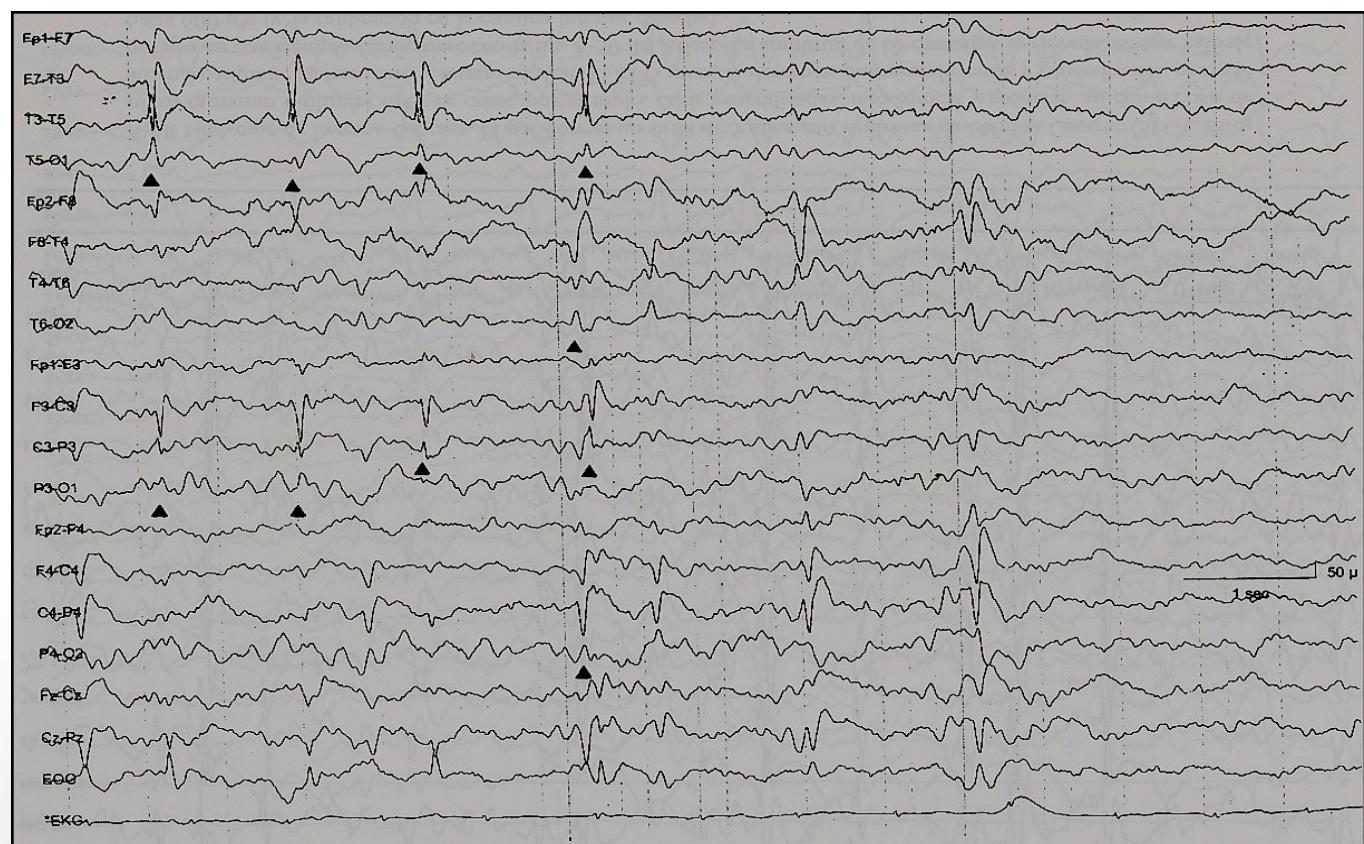
- $\frac{3}{4}$  durant la son o al despertar
- Breus (<2 min).
- Convulsió tònic-clònica secundàriament generalitzada durant la son

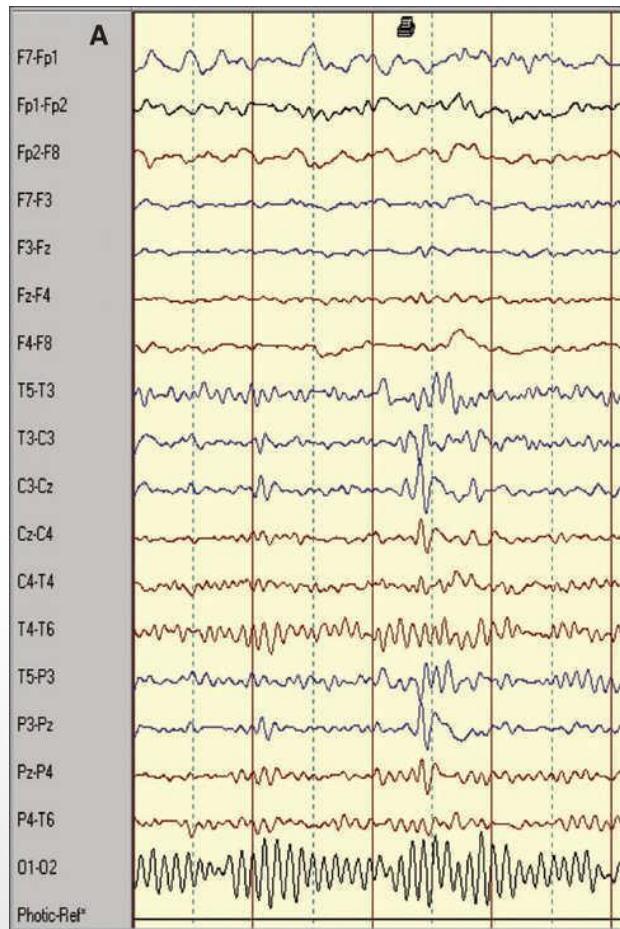
# EEG INTERCRÍTIC



Fuente: Nancy Esthela Fernández Garza: *Manual de laboratorio de fisiología*, 6e:  
www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Punta rolàndica





An Pediatr (Barc). 2008;68:466–73

# TRACTAMENT

- No recomanat
- Si crisis molt freqüents i/o generalitzades:
  - **Ac valproic (AV)**
  - Oxcarbacepina (OXC), Lamotrigina (LTG): més risc de mala evolució

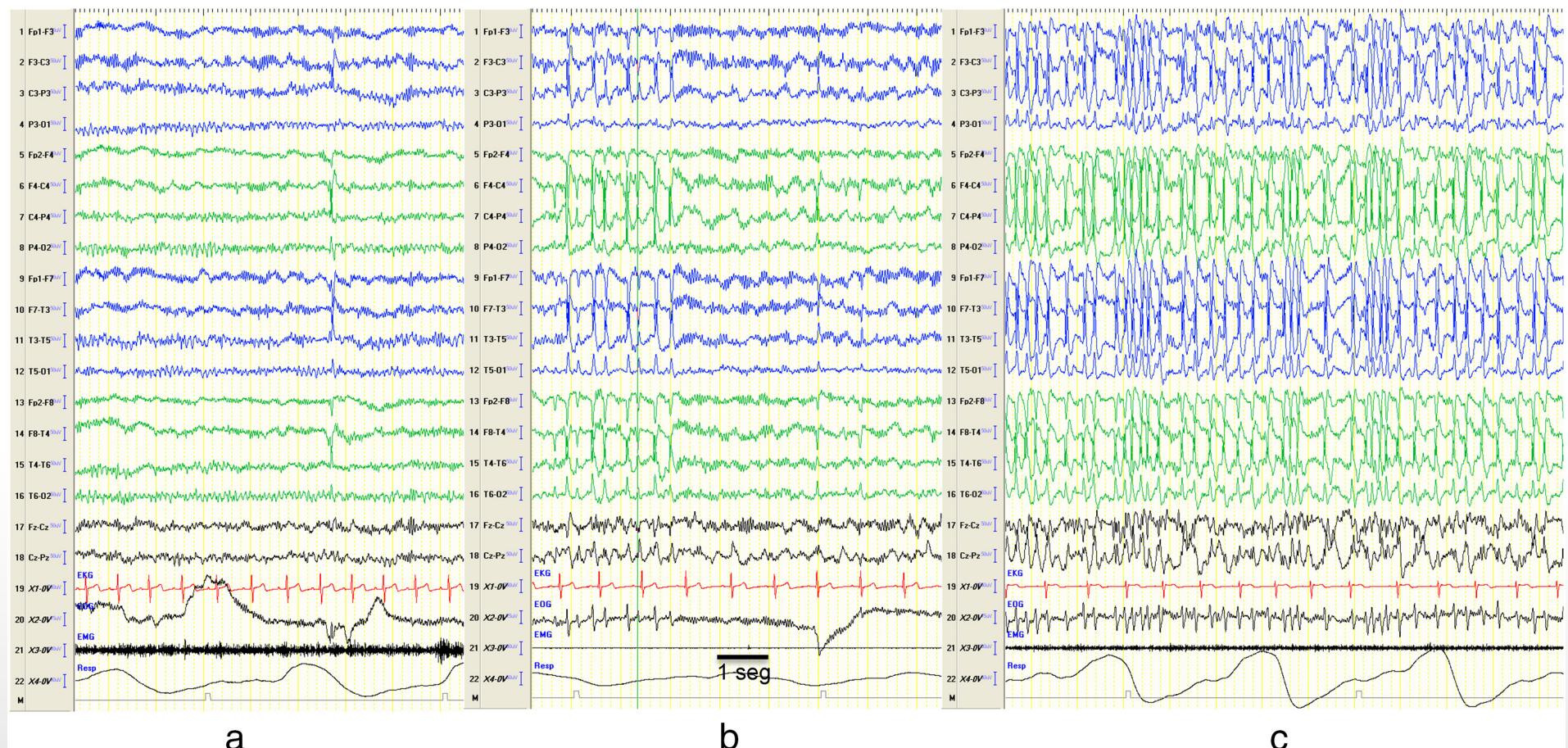


POCS  
(Punta Onda Contínua en Son)

**VIGILAR RENDIMENT COGNITIU!!!**

# POCS

- Complexes punta-onda bilaterals durant el 85% de la **son no REM**
- Apareixen en síndromes epilèptics i pacients amb dany cerebral: polimicrogiria, hidrocefalia i lesions talàmiques
- Activació epiléptica mantinguda durant la son
- **Deteriorament cognitiu i conductual!!!!**
- Debut 2-14 anys (**4-8**)
- Més freqüent en nens



a

b

c

SON → PROCESSOS  
NEUROPSICOLÒGICS



MADURACIÓ CEREBRAL

POCS



AFECTACIÓ FUNCIONS COGNITIVES I  
CONDUCTUALS

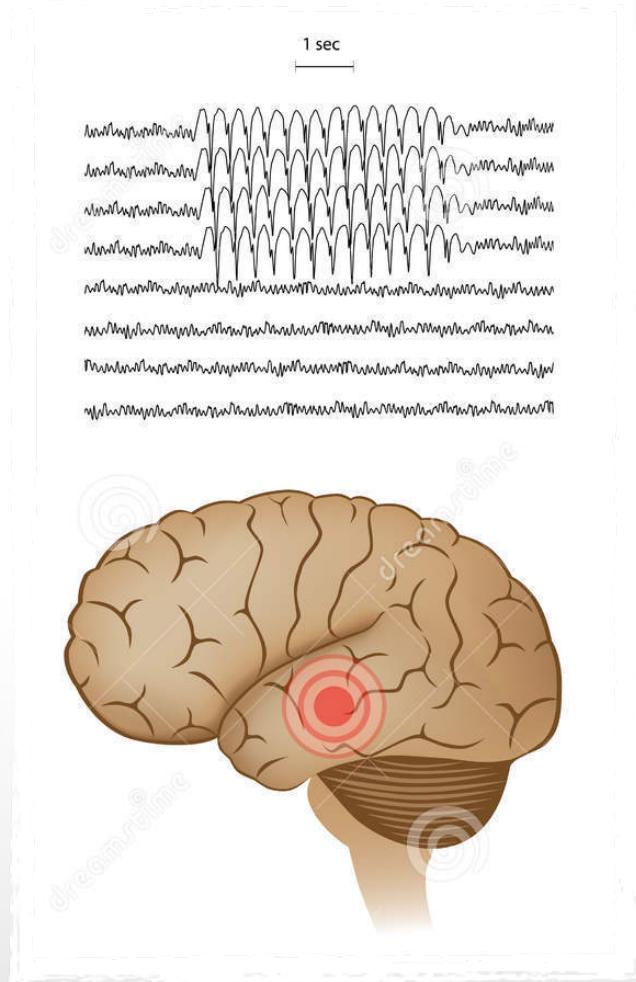
# PRONÒSTIC EPILEPSIA ROLÀNDICA

- **Excelent** amb o sense tractament (90-100%)
- Remisió espontània abans dels 12-13 anys
- Crisis infreqüents i nocturnes, amb baixa incidència d'estatus.
  - Molt raro: mort sobtada inesperada en epilepsia (**SUDEP**)
- Déficit cognitiu lleu i alteració en el comportament (anomalies intercrítiques en la son POCS)

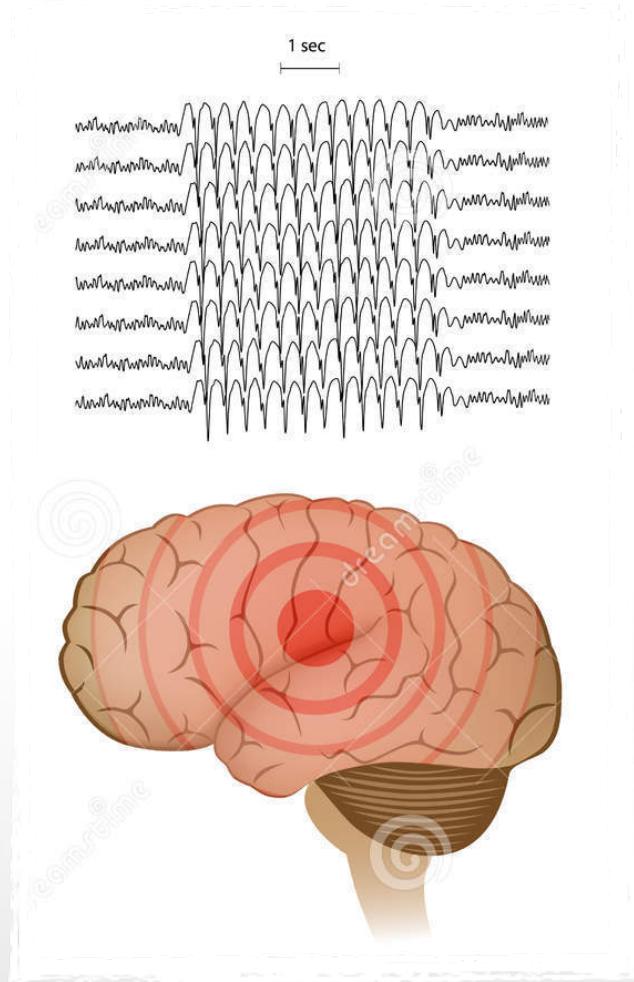
# **EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL**

*I Jornada Neurología Pediátrica Práctica – Octubre 2019*

Manuel Simón-Talero  
Servicio de Neurología  
Unidad Transversal de Epilepsia (UTEp)  
Hospital de Sant Pau



F



G

# EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

- Una de las **EGI** más frecuentes en la adolescencia-infancia.
- EGI = genéticas (ILAE 2010)
- **30%** de las EGIs. **10%** de las epilepsias.
- Incidencia de 1 por cada 1000-2000.

## EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

- Causa desconocida pero muy probablemente **poligenética** y **multifactorial**.
- Puede haber AF (forma AD): hasta el **50%** tienen familiares con algún tipo de crisis.

**15 AÑOS (12-16)  
(6-30)**



**MIOCLONÍAS  
100%**



**CRISIS GENERALIZADAS  
TÓNICO-CLÓNICAS  
85%**



**AUSENCIAS  
30%**



## EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

### RM CEREBRAL:

- Normal

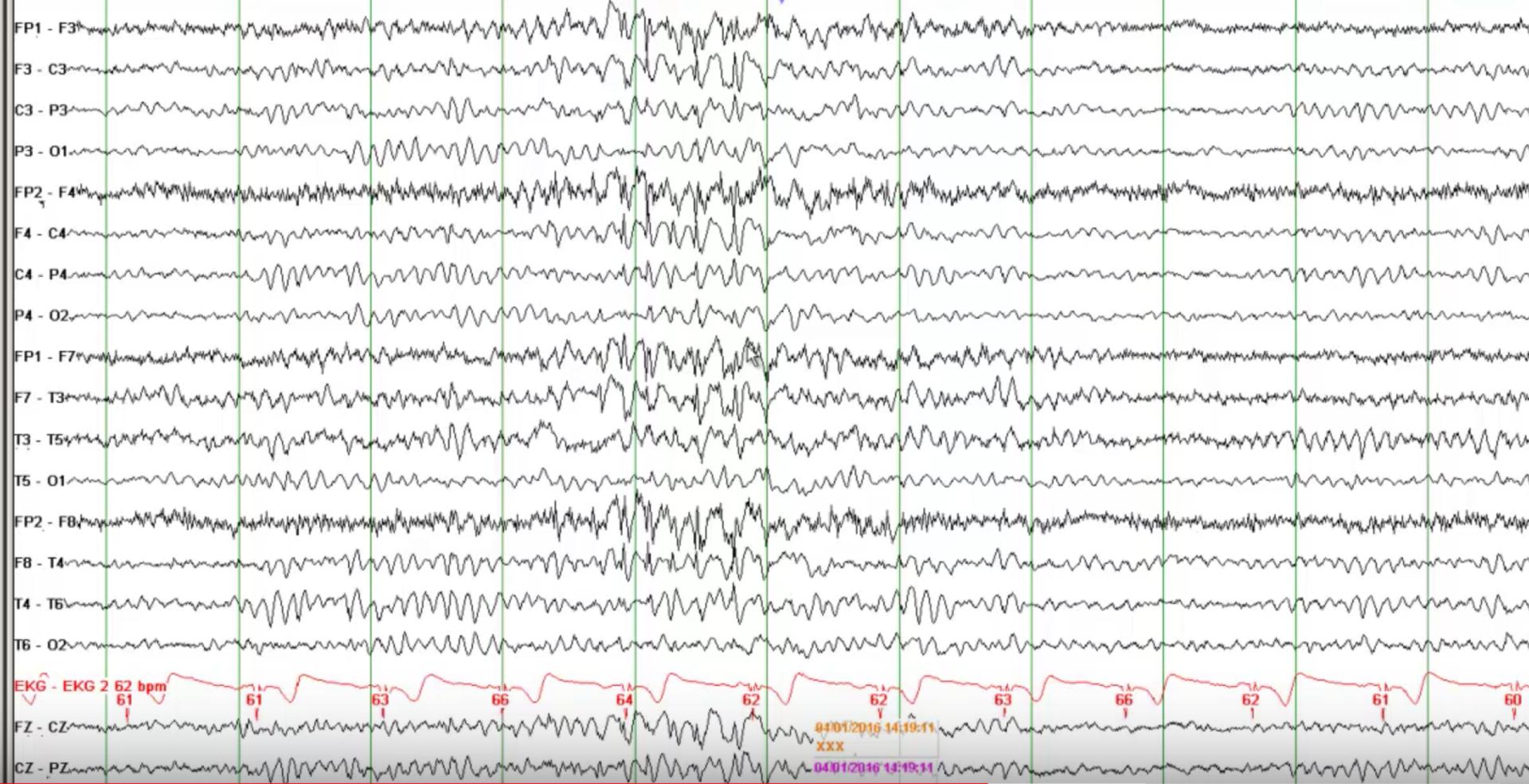
### EEG INTERICTAL:

- Actividad epileptiforme generalizada **PP y O lenta** bilateral (> fronto-central)
- **3-6 Hz.** Más raramente 2.5-4 Hz.
- Más con la **privación de sueño** y sobre todo **al despertar**
- **30%** fotosensibilidad

### ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO:

- **Disfunción frontal:** fluidez verbal, flexibilidad cognitiva, razonamiento abstracto, atención, planificación y organización.

All | Clips | Events | Spikes |

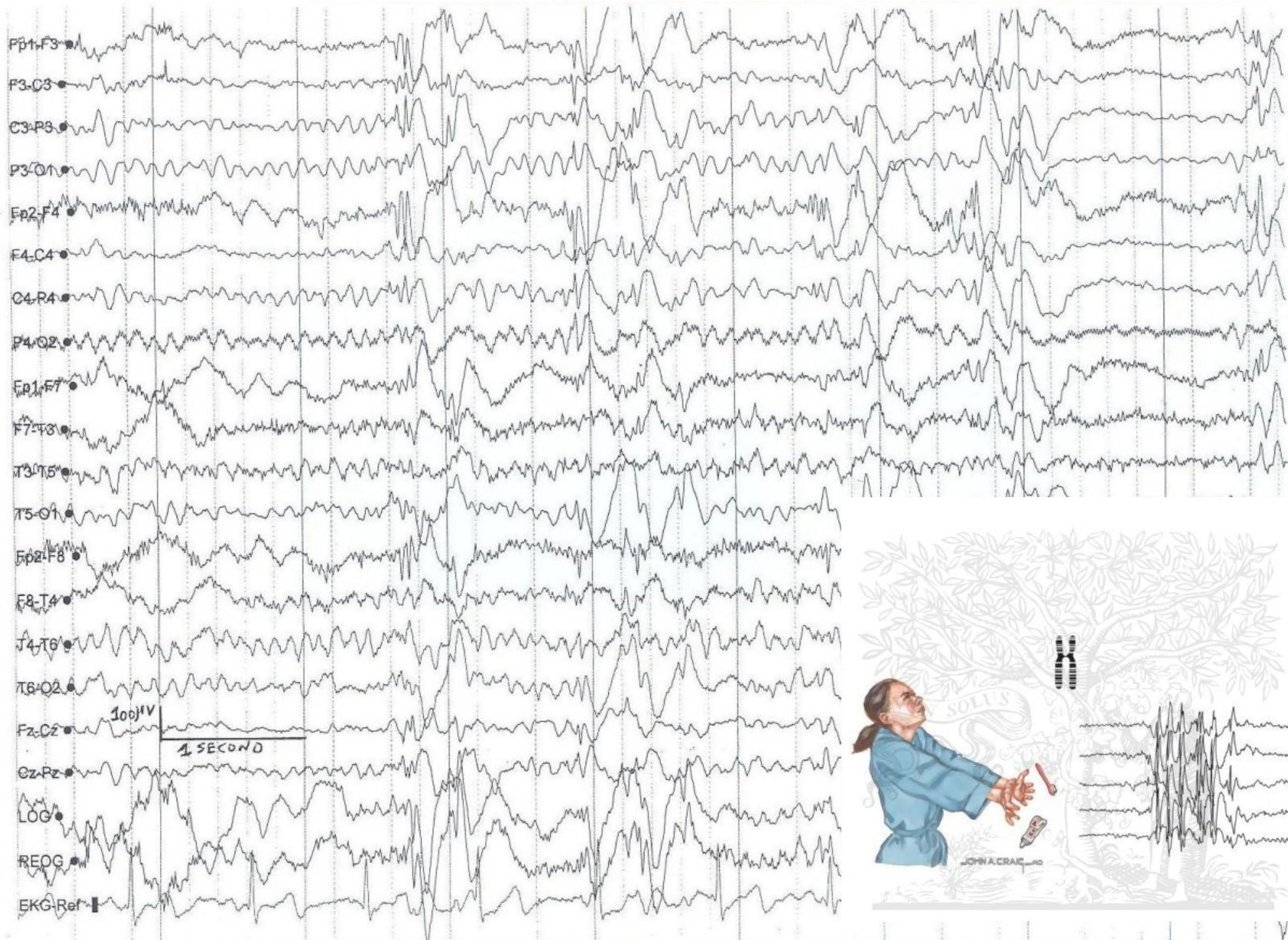




# Hyperventilation (02:13.5)



# EEG ICTAL



## EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

### DIAGNÓSTICO: CLÍNICO

- Normalmente historia de mioclonías + CGTC + EEG típico.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS EGI

- **CGTC aisladas**
- **EAI:** pico a los 6-7 años. Ausencias más prolongadas. CGTC en adolescencia. Nunca desarrollan mioclonias.
- **EAJ:** pico a los 10-12 años. Ausencias más prolongadas. CGTC más frecuentes que en EAI. Mioclonias en un 20%, pero no tienen predominio matutino. Cronificación con buena respuesta FAEs.
- **Ausencias con mioclonias palpebrales:** primeras dos décadas. Mioclonias palpebrales, ausencias, fotosensibilidad. Alguna vez mioclonias en extremidades. Más FR.
- **Epilepsias mioclónicas progresivas (Lafora, MERRF,...):** Mioclonías multifocales, deterioro cognitivo,

## EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

- **VPA**
- **LEV**
- **LTG**
- **TPM**
- **ZNS**
- **PER**
- **CLB**

### NO USAR:

- Bloqueantes del canal de sodio → CBZ/OXC/ESL, PHT, LCM
- GBP/PGB/TGB

## EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

- Respuesta a antiepilepticos habitualmente **buena**, pero **fármaco-dependiente** frecuentemente de por vida.
- **30%** consiguen la remisión y quedan sin medicación.
- **20%** refractarios
- Muy importante la **adherencia**.

## CONCLUSIONES

- Cuando hay crisis generalizadas tónico-clónicas, **preguntar de forma dirigida** por mioclonías y ausencias.
- Si el EEG es normal, es altamente rentable **repetir el registro con privación de sueño** y grabar un rato tras despertar.
- Si existe la duda de que se trate de una EGI, utilizar **medicamentos de amplio espectro**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pedersen SB et al. Neurol Scand 1998
2. Kleveland G et al. Seizure 1998
3. Jayalakshmi SS et al. Acta Neurol Scand 2010
4. Vijai J et al. Seizure 2003
5. Canevini MP et al. Seizure 1992
6. Camfield CS et al. Neurology 2009
7. Camfield PR et al. Epilepsy Curr 2011
8. Park KI et al. Seizure 2009
9. Tomson T et al. Epilepsia 2015

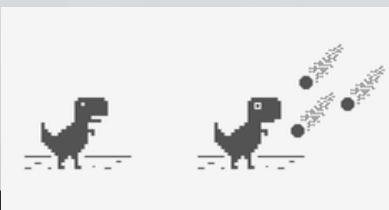
# **NUEVOS FÁRMACOS ANTI<sup>E</sup>PILÉPTICOS EN PEDIATRÍA**

*I Jornada Neurología Pediátrica Práctica – Octubre 2019*

Manuel Simón-Talero  
Servicio de Neurología  
Unidad Transversal de Epilepsia (UTEp)  
Hospital de Sant Pau

1910      1920      1930      1940      1950      1960      1970      1980      1990      2000      2010      2015

Fenobarbital (1912)	Primidona (1954)	Etosuximida (1958)	Diazepam (1963)	Carbamazepina (1964)	Valproato (1967)	Clonazepam (1968)	Clobazam (1975)	Vigabatrina (1989)	Lamotrigina (1990)	Oxcarbazepina (1990)	Gabapentina (1993)	Topiramato (1995)	Levetiracetam (2000)	Zonisamida (2000)	Pregabalina (2004)	Rufinamida (2004)	Brivaracetam (2016)	Perampanel (2012)	Lacosamida (2008)	
------------------------	---------------------	-----------------------	--------------------	-------------------------	---------------------	----------------------	--------------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------	-----------------------	----------------------	-------------------------	----------------------	-----------------------	----------------------	------------------------	----------------------	----------------------	--



# MUY IMPORTANTE

## EFECTIVIDAD NUEVOS FAEs

No hay grandes diferencias entre los distintos fármacos.

Cada paciente responde mejor a un fármaco que a otro y este hecho es impredecible.

# BENEFICIOS NUEVOS FAEs

Menos interacciones.

Menos efectos adversos serios.

Más seguros.

Se toleran mejor.

Menos tomas diarias.

# ¿CUÁL INDICAMOS?

Cada fármaco antiepileptico tiene su hueco.

No debería haber uno preferido.

## ¿PERFIL DEL PACIENTE?

Adherencia

Personalidad, estado de ánimo

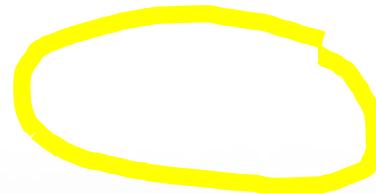
Comorbilidad

Peso

# ¿ QUÉ TIPO DE CRISIS TIENE ?

*SOCIAL*

*SENTIMENTAL*

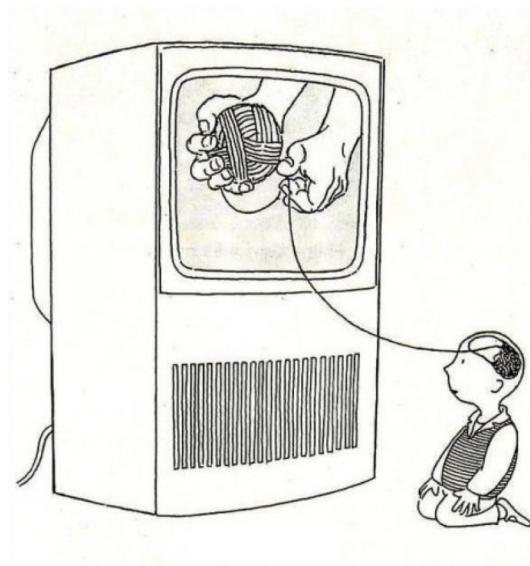


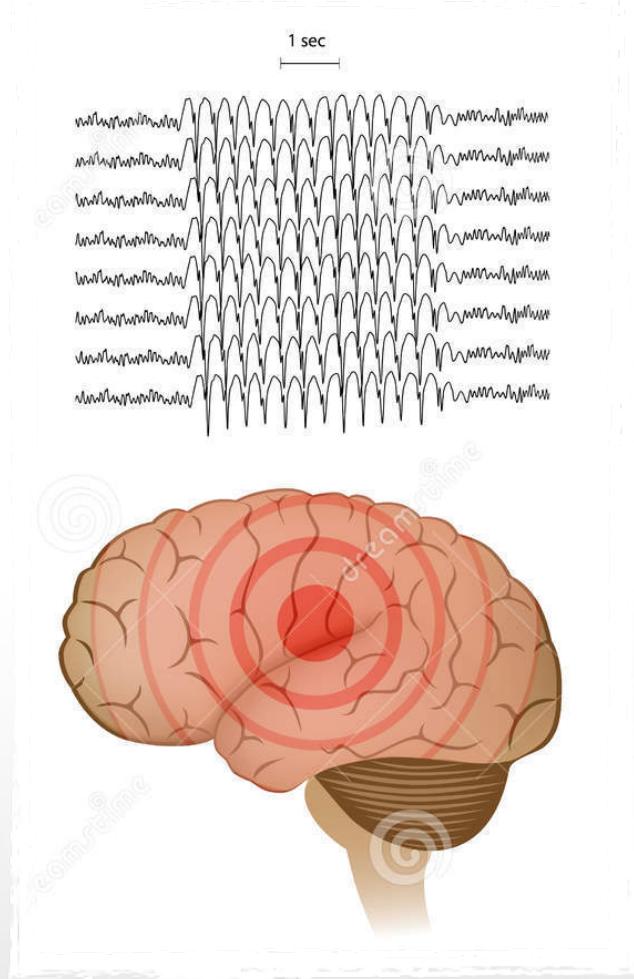
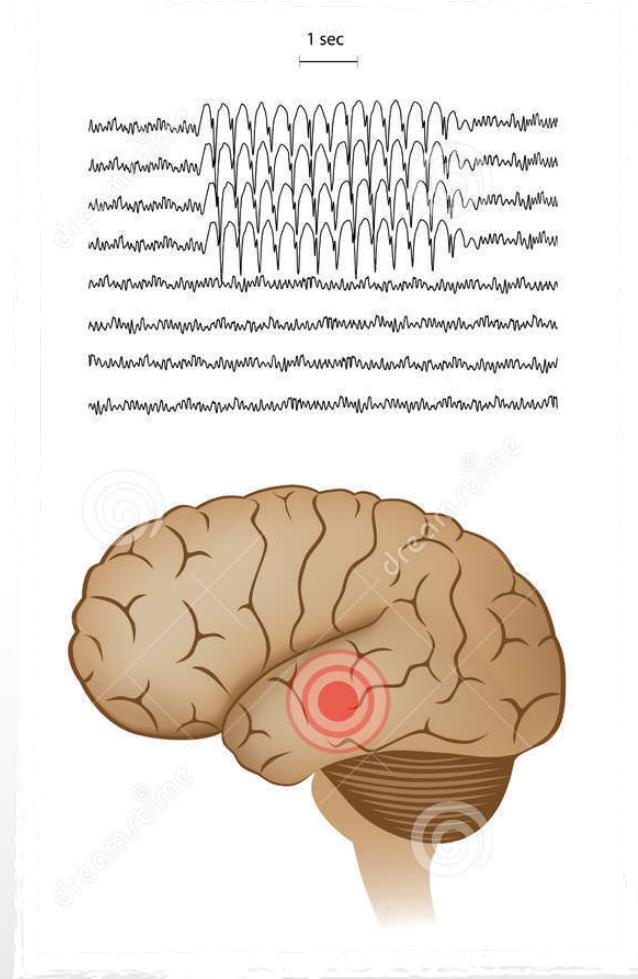
*ECONÓMICA*

**TIPOS DE CRISIS**

**EPILÉPTICA**







# ZONISAMIDA

# ZONISAMIDA

## Mechanism of action

- Likely multiple, including
  - A. Blockade of Na<sup>+</sup> channels
  - B. Blockade of T type Ca<sup>++</sup> channels.
  - C. Enhancement of GABAergic transmission
  - D. Inhibition of glutamatergic transmission

Epilepsia **focal** pero en la práctica comportamiento **amplio espectro**.

**Niños > 6 años como tratamiento adyuvante.**

Guerrini M et al. Epilepsia 2013

87

# ZONISAMIDA

- **ZONEGRAN®**
- **ZONISAMIDA EFG**
- **VÍA ORAL:** Cápsulas (25mg, 50mg, 100mg)
- **NÚMERO DE TOMAS:** 1 toma (o 2)



Tabla 3. Población pediátrica (6 años y mayores). Programa recomendado de reducción de la dosis

Peso	Reducir a intervalos semanales con reducciones de:
20-28 kg	25 a 50 mg/día*
29-41 kg	50 a 75 mg/día*
42-55 kg	100 mg/día*
>55 kg	100 mg/día*

Nota: \* Todas las dosis se administran una vez al día.

AUMENTO PIO

LITIASIS RENAL

HIPERTERMIA / OLIGOHIDROSIS

HIPOREXIA / PÉRDIDA DE PESO

CUTÁNEOS / HEMATOMAS

COGNITIVOS

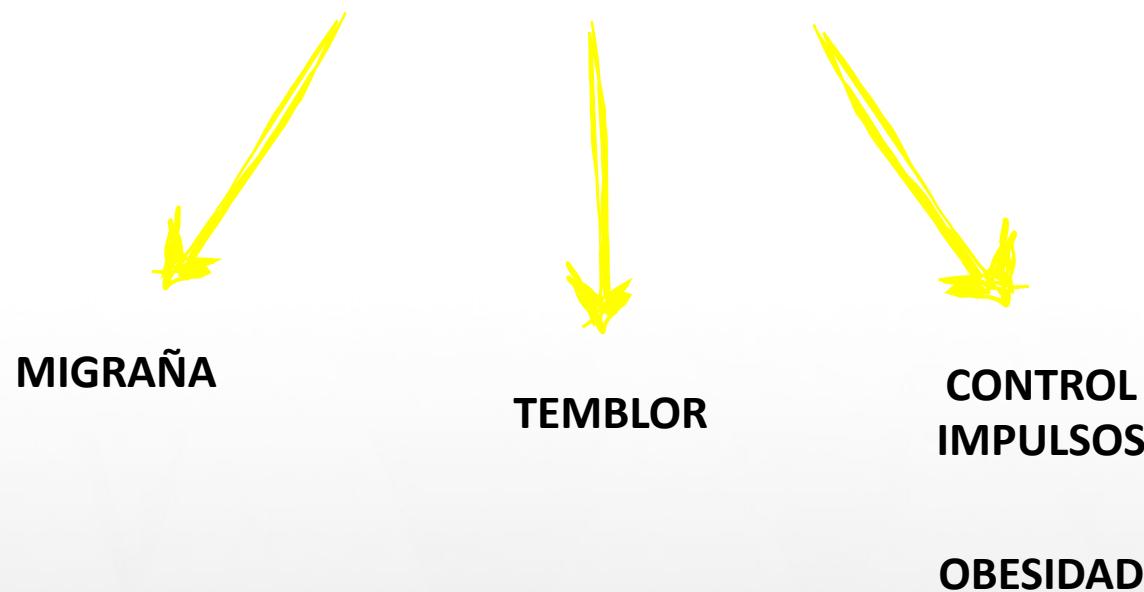
AFASIA

ÁNIMO

---

MAREO/INESTABILIDAD  
GASTROINTESTINALES  
CEFALEA

## OTROS USOS



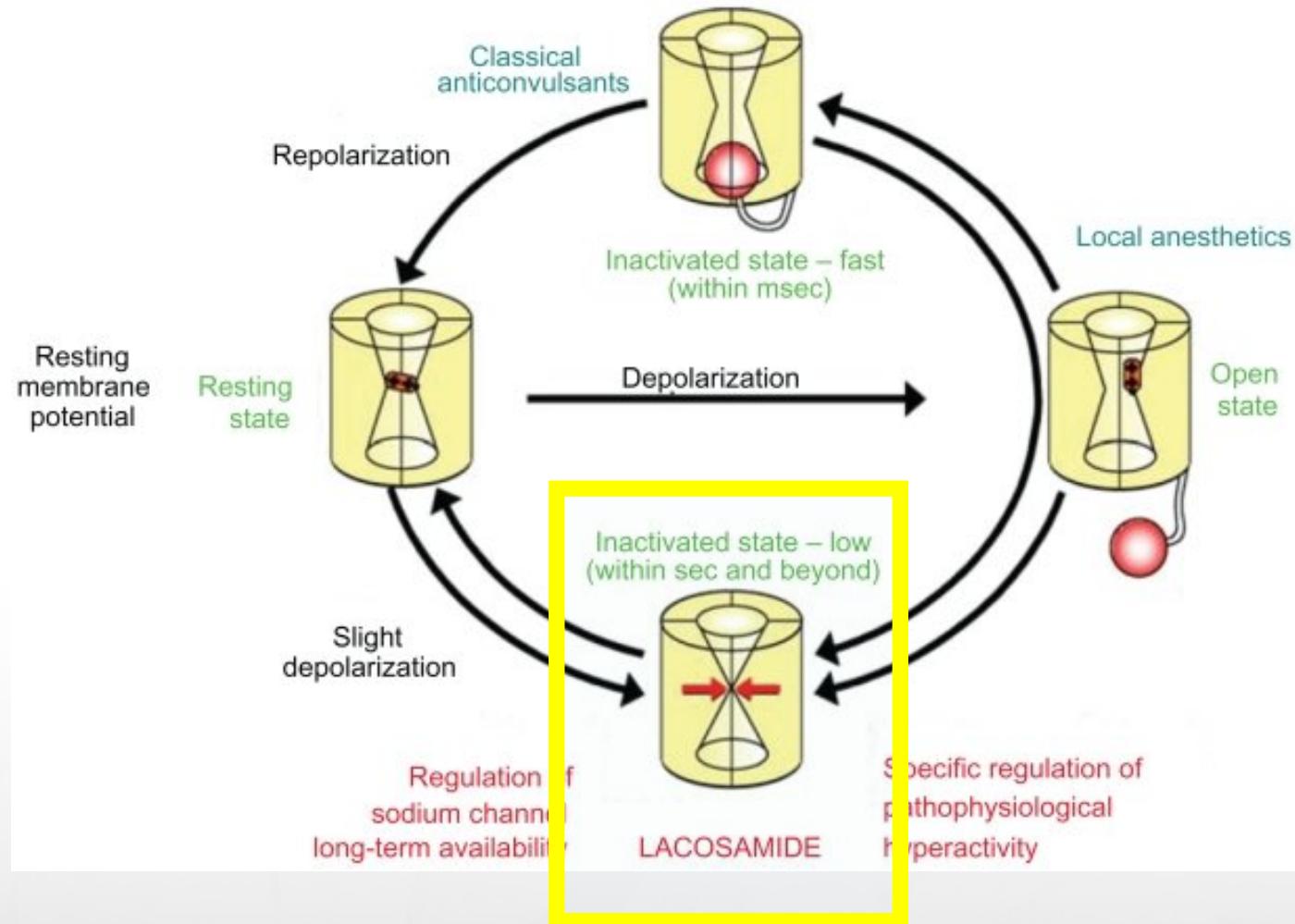
OFF-LABEL USE

# UNA SOLA TOMA ESPECTRO AMPLIO



# LACOSAMIDA





## EPILEPSIA FOCAL

Tratamiento adyuvante en **niños > 4 años**



# LACOSAMIDA

- **VIMPAT®**
- **NÚMERO DE TOMAS:** 2
- **VÍA:** Oral (comprimidos, jarabe) y endovenoso



# LACOSAMIDA

	≥1 month to <4 years (n = 15)	≥4 to <12 years (n = 23)	≥12 to ≤17 years (n = 9)	≥4 to ≤17 years (n = 32)	All patients ≥1 month to ≤17 years (n = 47)
--	-------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--

TEAEs leading to discontinuation of ≥5% of all patients

Vomiting	0	2 (8.7)	2 (22.2)	4 (12.5)	4 (8.5)
Gait disturbance	0	2 (8.7)	1 (11.1)	3 (9.4)	3 (6.4)
Dizziness	0	1 (4.3)	2 (22.2)	3 (9.4)	3 (6.4)
Somnolence	1 (6.7)	2 (8.7)	0	2 (6.3)	3 (6.4)

Ferreira JA et al. Seizure 2019

# **MAREO/INESTABILIDAD/DIPOPIA GASTROINTESTINALES**



**PROLONGACIÓN PR**

# LACOSAMIDA

## VENTAJAS

Sin prácticamente interacciones.

Pocos efectos adversos.

No problemas analíticos ni metabólicos.

Hay presentación endovenosa...

# LACOSAMIDA

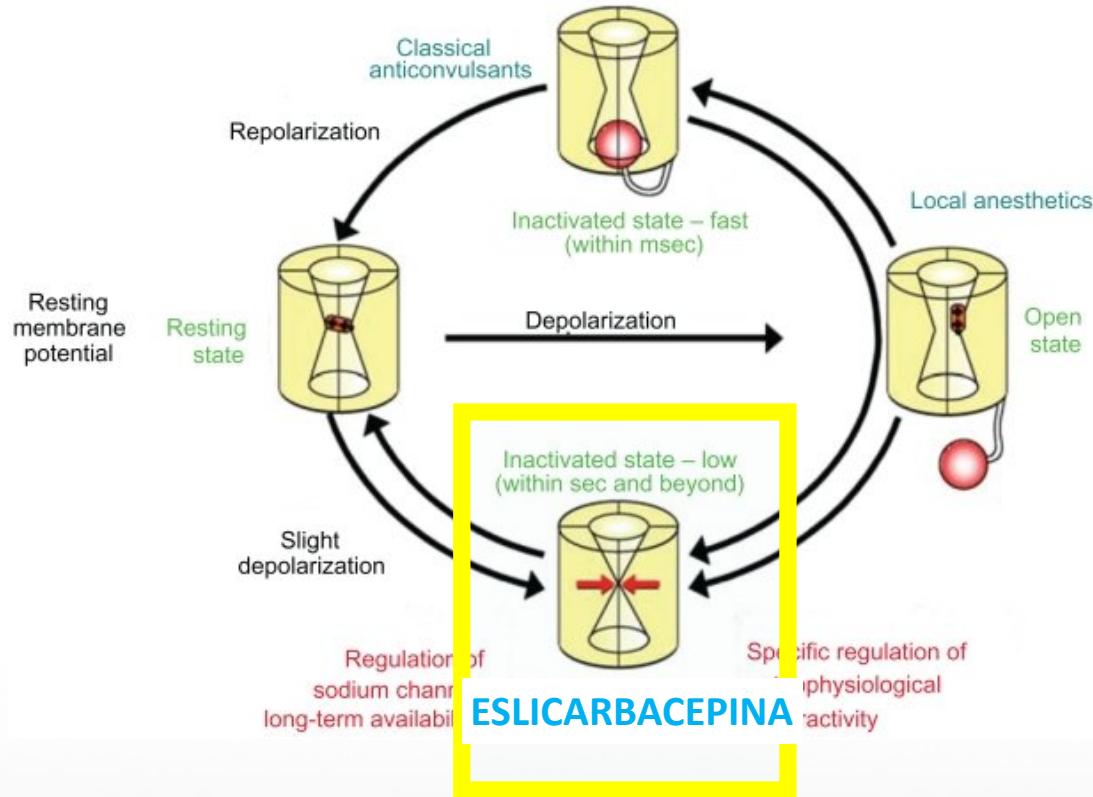
## STATUS EPILÉPTICO (DE INICIO FOCAL)

5-6 mg/kg

400-600 mg e.v. en 15 minutos en 250cc de SF

Monitorizar.

# ACETATO DE ESLICARBACEPINA



## EPILEPSIA FOCAL

Tratamiento adyuvante en niños > 6 años

# ACETATO DE ESLICARBACEPINA

- **ZEBINIX®**
- **VÍA:** Oral (comprimidos 800 mg)
- **NÚMERO DE TOMAS:** 1 (o 2)



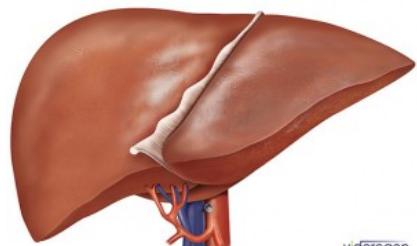
CUTÁNEOS

## HIPONATREMIA

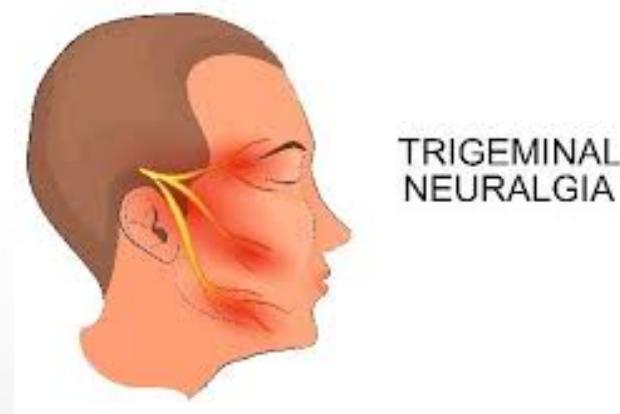
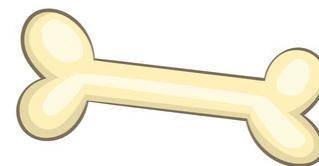
---

MAREO/INESTABILIDAD/DIPOPIA  
GASTROINTESTINALES  
CEFALEA

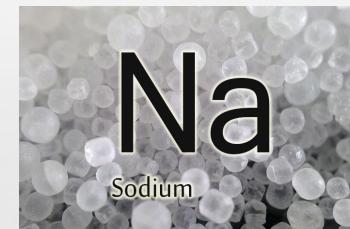
102



v.deregen

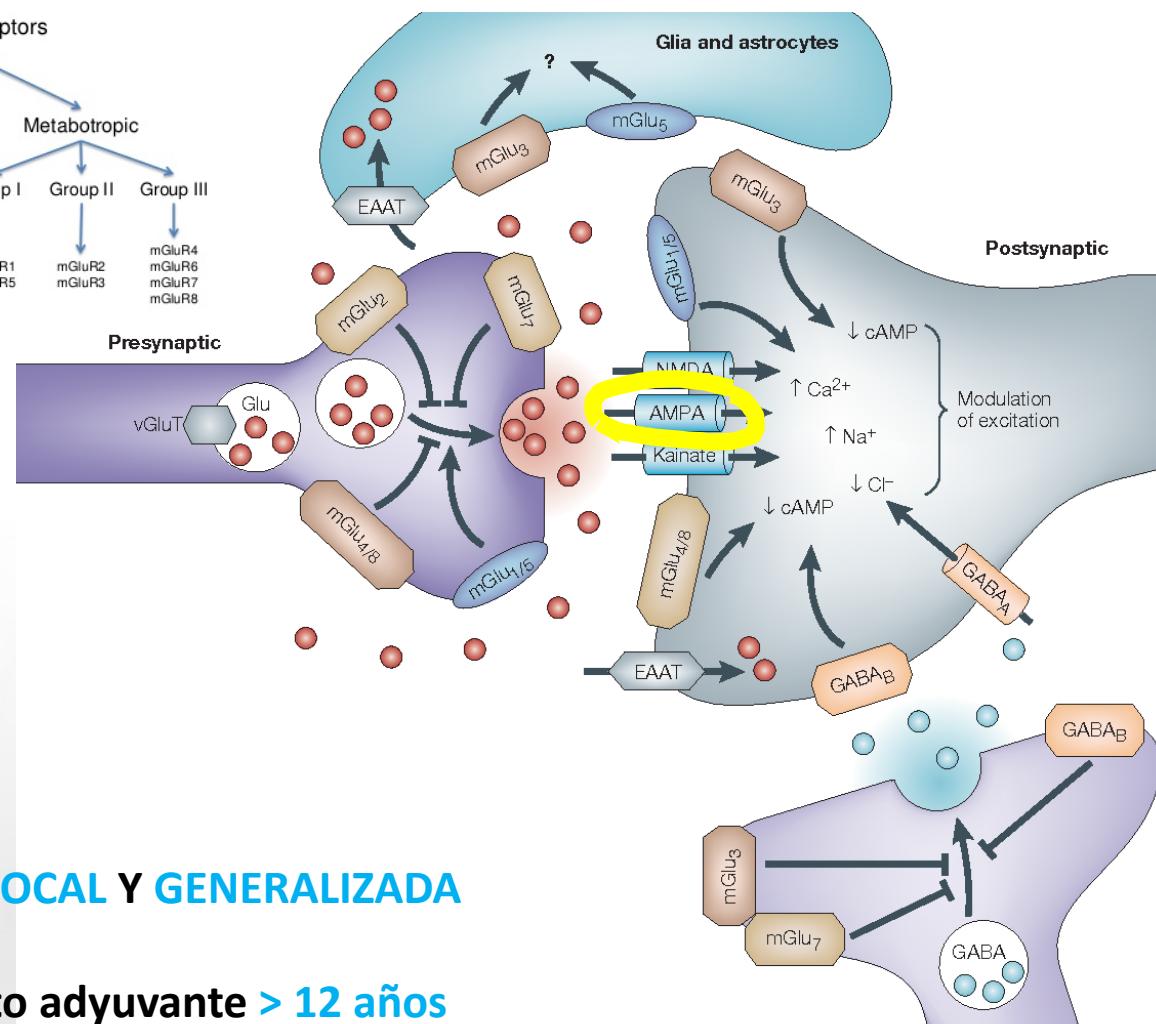
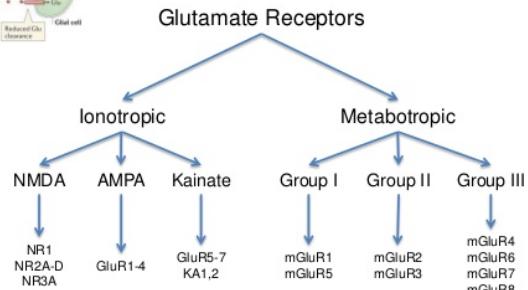
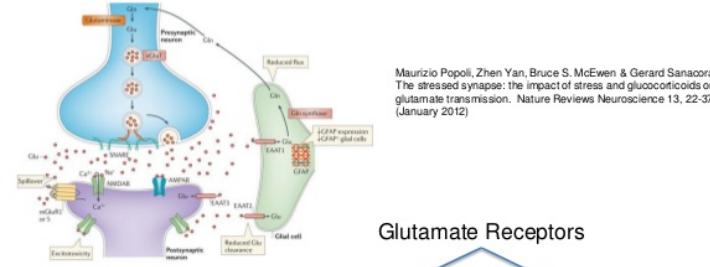


TRIGEMINAL  
NEURALGIA



# UNA SOLA TOMA

# PERAMPANEL



## EPILEPSIA FOCAL Y GENERALIZADA

Tratamiento adyuvante > 12 años

# PERAMPANEL

- **FYCOMPA®**
- **VÍA:** Oral (comprimidos y solución oral)
- **NÚMERO DE TOMAS:** 1
- Si hay dudas, **no tomar.**



JB Renfroe et al. J Child Neurol 2019



## 4-12 años

Somnolencia	47 (26.1)
Nasofaringitis	35 (19.4)
Mareos	23 (12.8)
Irritabilidad	23 (12.8)
Pirexia	23 (12.8)
Vómitos	20 (11.1)
EAAT psiquiátricos	
Bradipsiquia	5 (2.8)
Comportamiento anormal	1 (0.6)
Labilidad emocional	1 (0.6)

Villanueva V, et al. Epilepsy Res. 2016;126:201–10.

Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study

V. Villanueva <sup>a,\*</sup>, M. Garcés <sup>a</sup>, F.J. López-González <sup>b</sup>, X. Rodríguez-Osorio <sup>b</sup>, M. Toledo <sup>c</sup>, J. Salas-Puig <sup>c</sup>, M. González-Cuevas <sup>c</sup>, D. Campos <sup>d</sup>, J.M. Serratosa <sup>e</sup>, B. González-Giráldez <sup>e</sup>, J.A. Mauri <sup>f</sup>, J.L. Camacho <sup>f</sup>, A. Suller <sup>f</sup>, M. Carreño <sup>g</sup>, J.B. Gómez <sup>g</sup>, J. Montoya <sup>h</sup>, J. Rodríguez-Uranga <sup>i</sup>, R. Saiz-Díaz <sup>j</sup>, J. González-de la Aleja <sup>j</sup>, A. Castillo <sup>k</sup>, J. López-Trigo <sup>k</sup>, J.J. Pozal <sup>l</sup>, J. Flores <sup>m</sup>, R. Querol <sup>n</sup>, J. Ojeda <sup>o</sup>, P. Giner <sup>p</sup>, A. Molins <sup>q</sup>, P. Esteve <sup>r</sup>, J.J. Baiges <sup>r</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Fe Valencia, Spain

**Table 6B**

Characteristics of psychiatric adverse events experienced with perampanel in patients with and without prior psychiatric comorbidities.

Prior psychiatric comorbidity	Prior psychiatric comorbidity (n= 157)		No prior psychiatric comorbidity (n= 307)	
	N	%	N	%
Irritability	41	26.1	42	13.7
Anxiety	11	7.0	10	3.3
Verbal aggressivity	2	1.3	5	1.6
Psychosis	5	3.2	1	0.3
Depression	1	0.6	5	1.6
Physical aggressivity	4	2.5	1	0.3
Suicidal ideation	2	1.3	2	0.7
Self-aggressivity	1	0.6	0	0.0
Impulsivity	1	0.6	0	0.0
Behavioural disturbance	1	0.6	0	0.0
Euphoria	0	0.0	1	0.3
Emotional instability	0	0.0	1	0.3
Severity				
Mild	8	5.1	13	4.2
Moderate	26	16.6	27	8.8
Severe	16	10.2	12	3.9
Discontinuation	23	14.6	22	7.2



# **SOMNOLENCIA MAREO / INESTABILIDAD**



**IRRITABILIDAD**

**PSICOSIS**

# TOMAR ANTES DE DORMIR (MESITA DE NOCHE)



## ESCALAR MUY LENTO

**2 mg** → 1 MES

**4 mg** → 1 MES

**6 mg** → 1 MES

OFF-LABEL USE

111

**¡SOLUCIÓN ORAL!**

0.5 mg/mL

**1 mg** → 1 MES

**2 mg** → 1 MES

**4 mg** → 1 MES

OFF-LABEL USE

112

## OTROS USOS

PIERNAS INQUIETAS  
TRASTORNO DEL  
SUEÑO

TEMBLOR  
MIOCLONÍAS

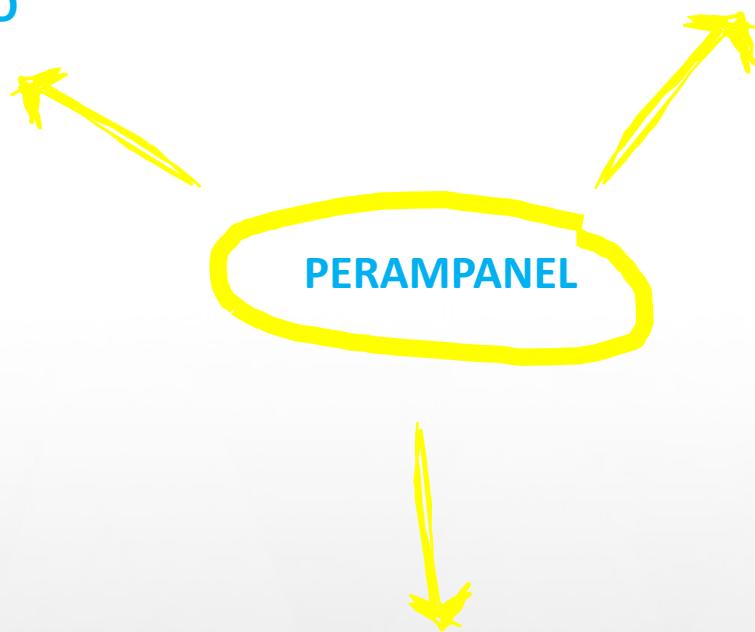
STATUS  
EPILÉPTICO

OFF-LABEL USE

113

UNA VEZ AL DÍA  
(Tm 105 horas)

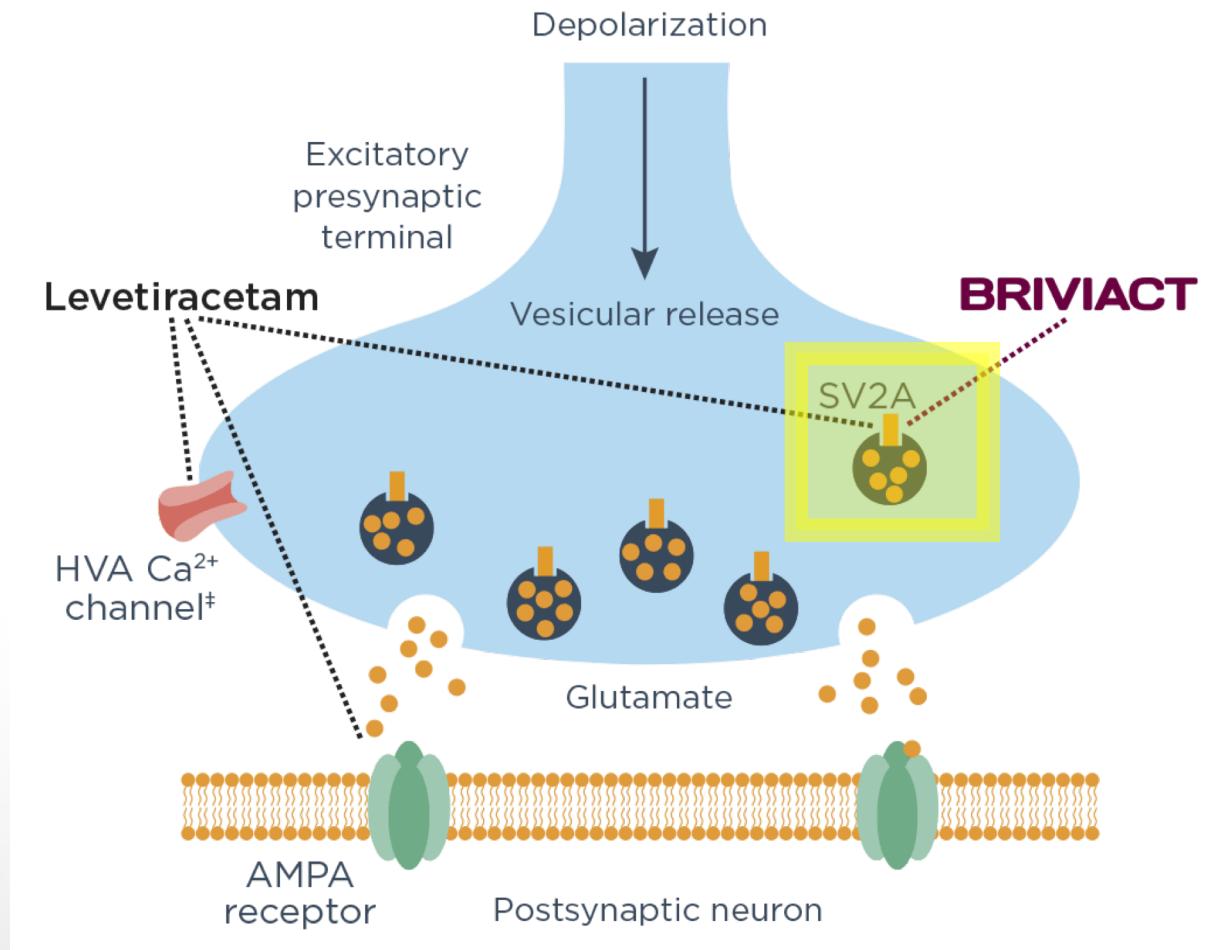
AMPLIO ESPECTRO



MECANISMO DE  
ACCIÓN ÚNICO

SI DUDA DE HABERLO TOMADO,  
NO LO TOME.

# **BRI**VARACETAM



Epilepsia **focal** pero probablemente **amplio espectro**.

Tratamiento adyuvante en **niños > 4 años**

# BRIVARACETAM

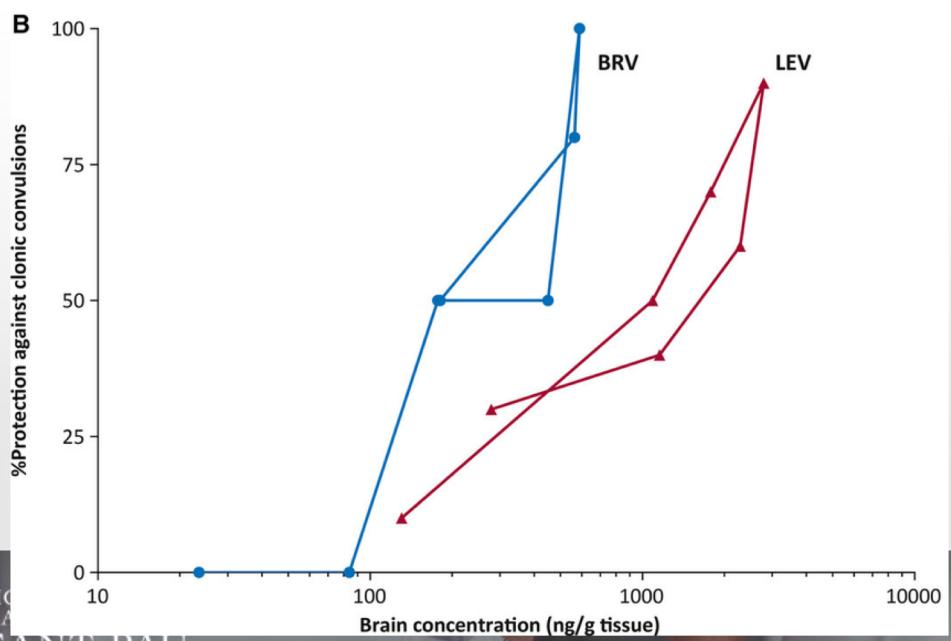
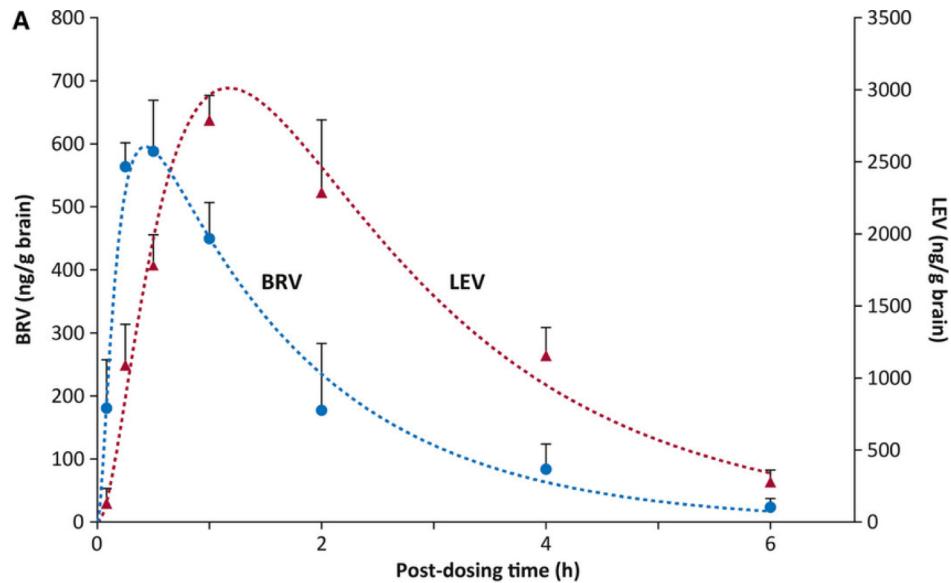
- **BRIVIACT®**
- **VÍA:** Oral (comprimidos y solución oral) y e.v.
- **NÚMERO DE TOMAS AL DÍA:** 2



**MUCHOS MENOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS E IRRITABILIDAD**



**NO ACTÚA EXACTAMENTE IGUAL QUE LEVETIRACETAM**



## STATUS EPILÉPTICO



# MAREO SOMNOLENCIA



GASTROINTESTINALES



IRRITABILIDAD

# BRIVARACETAM

## ¿IRRITABILIDAD CON LEV?

### SWITCH BRUSCO 10:1

# CONCLUSIONES

No hay grandes diferencias entre los distintos fármacos, pero...

Los nuevos FAEs se van haciendo con el poder por múltiples motivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de Zonegran, Vimpat, Zebinix, Fycompa y Briviant.
2. Pedersen SB et al. Neurol Scand 1998
3. Kleveland G et al. Seizure 1998
4. Jayalakshmi SS et al. Acta Neurol Scand 2010
5. Vijai J et al. Seizure 2003
6. Canevini MP et al. Seizure 1992
7. Camfield CS et al. Neurology 2009
8. Camfield PR et al. Epilepsy Curr 2011
9. Park KI et al. Seizure 2009
10. Tomson T et al. Epilepsia 2015

# LA TRANSICIÓN DEL MUNDO PEDIÁTRICO AL MUNDO ADULTO

*I Jornada Neurología Pediátrica Práctica – Octubre 2019*

Manuel Simón-Talero  
Servicio de Neurología  
Unidad Transversal de Epilepsia (UTEp)  
Hospital de Sant Pau

## LA TRANSICIÓN

- Hoy en día supone un gran problema.
- El sistema actual **no está preparado** para el paso de pacientes pediátricos con enfermedades crónicas:
  - Cambio en el tipo de atención: personal, pruebas, circuitos, visitas,...
  - Cambio de médico y equipo de enfermería
  - Descoordinación de visitas y desconocimiento del nuevo sistema
  - Decepción habitual por cómo funciona el mundo adulto (la vida real)
  - Muchas enfermedades son bien conocidas en centros pediátricos especializados y no tan conocidas por especialistas de adultos

## LA TRANSICIÓN

Lo ideal sería:

- Construir un espectro asistencial en el que cada paciente se pueda adaptar a lo que más le convenga
- Que pediatras y especialistas de adultos entren en contacto estrechamente para valorar los casos de forma conjunta

# UNIDADES TRANSVERSALES

128

## UNIDADES TRANSVERSALES

- Cuando llega el momento de la transición los casos se valoran en **sesiones conjuntas**.
- En casos seleccionados puede ser conveniente que el paciente mantenga visitas durante un corto tiempo con ambos especialistas e incluso valorar **visitas conjuntas en comité**.
- Los pacientes no pertenecen a pediatría o a adultos en función de su edad: **depende de la patología**.
- Debería ser siempre una opción en **enfermedades pediátricas crónicas**.



En Sant Pau estamos en ello.

**U T E p**

UNIDAD TRANSVERSAL DE EPILEPSIA