

Clasificación y diagnóstico de los principales síndromes epilépticos

N. Rodríguez Villatoro, E. Santamarina, M. Toledo y J. Salas-Puig

Resumen

La clasificación de los diferentes síndromes epilépticos se encuentra en constante revisión, y es de vital importancia para emitir un correcto diagnóstico y pronóstico e instaurar un tratamiento. La etiología más frecuente en todos los grupos de edad en nuestro medio fue la epilepsia focal secundaria a lesión estructural. El proceso diagnóstico debe iniciarse con la clínica, basándose en la semiología crítica, ser continuado con pruebas complementarias, que incluyen desde exploraciones generales hasta más específicas, como las de neuroimagen o neurofisiología.

Palabras clave: Epilepsia. Clasificación. Síndromes epilépticos. Electroencefalografía. Neuroimagen estructural. Neuroimagen funcional.

Abstract

The classification of the different epileptic syndromes is under revision nowadays. It is essential for making a proper diagnosis and prognosis, and also for starting treatment. Focal epilepsy secondary to a structural lesion is the most frequent etiology in all age groups. The diagnosis should start with a clinical examination, focusing on the ictal semiology. Further, it is recommended that neuroimaging and neurophysiology examinations complete the clinical diagnosis. (Kranion. 2014;11:29-37)

Corresponding autor: Noelia Rodríguez Villatoro, noeliarodriguezv86@gmail.com

Key words: Epilepsy. Classification. Epilepsy syndrome. Electroencephalography. Structural neuroimaging. Functional neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad que afecta aproximadamente a un 0,7% de la población y cuya incidencia se comporta siguiendo una distribución bimodal, con un pico en la infancia y otro en la senectud. El diagnóstico se basa en la semiología crítica y las exploraciones complementarias, entre las que se incluyen pruebas de neurofisiología y neuroimagen, que son importantes, entre otros aspectos, para instaurar el tratamiento, predecir el pronóstico y el control de crisis dentro de cada etiología. En este artículo se revisa la clasificación de los síndromes epilépticos, sus principales etiologías y el proceso diagnóstico.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS Y LOS PRINCIPALES SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Muchas son las clasificaciones que se han propuesto para los diferentes síndromes epilépticos, ya sea en función de su topografía, etiología, edad de inicio y otras numerosas características que hacen que se encuentren en situación de modificación constante. En función de su topografía, las crisis epilépticas se pueden dividir en tres grandes grupos: las de inicio focal/parcial (a aquellas que tienen un origen en un sistema neuronal limitado a un hemisferio), las generalizadas (con origen en redes neuronales que se distribuyen de forma bilateral) y las de localización indeterminada.

Una de las clasificaciones que se ha mantenido vigente durante más tiempo y que todavía se utiliza es la clasificación de

TABLA 1. Clasificación de la ILAE de 1989

Relacionadas con una localización (focales, parciales):

- Idiopáticas
- Sintomáticas
- Criptogénicas

Generalizadas:

- Idiopáticas
- Criptogénicas o sintomáticas
- Sintomáticas
 - De etiología no específica
 - Síndromes específicos

De localización indeterminada:

- Con crisis tanto generalizadas como focales
- Sin características clínicas o focales inequívocas

Síndromes especiales:

Crisis relacionadas con la situación (p. ej., convulsiones febriles)

la *International League Against Epilepsy* (ILAE) («Liga Internacional contra la Epilepsia») de 1989¹ (Tabla 1). Esta clasificación se basa en dos pilares principales: la topografía (descrita anteriormente) y la etiología. Cada uno de los grupos clasificados en función de la topografía se subdivide en tres formas en función de su causa: idiopática (cuando no existe una etiología evidente, a excepción de la predisposición genética), sintomática (en caso de lesión que justifique la clínica) y criptogénica (cuando no se consigue demostrar una causa que se presupone). En 2010, la ILAE modificó su clasificación² (Tabla 2): suprimió la división en epilepsias de inicio focal/parcial o generalizadas, así como la categorización por etiologías (idiopática,

TABLA 2. Clasificación de la ILAE de 2010

- Síndromes electroclínicos (según la edad de inicio):
 - Periodo neonatal (p. ej., epilepsia neonatal familiar benigna)
 - Lactancia (p. ej., síndrome de West)
 - Infancia (p. ej., síndrome de Lennox-Gastaut)
 - Adolescente/adulto (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil)
 - Con relación menos específica con la edad (p. ej., epilepsias reflejas)
- Constelaciones distintivas (p. ej., epilepsia temporal mesial por esclerosis de hipocampo)
- Epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas (p. ej., lesiones vasculares o tumorales)
- Epilepsias de causa desconocida
- Entidades con crisis epilépticas no diagnosticadas como epilepsia (p. ej., crisis febriles)

signos y síntomas que definen un síndrome clínico definitivo, por ejemplo, síndrome de West o síndrome de Dravet) y las constelaciones distintivas (incluyendo en este grupo síndromes epilépticos clínicamente característicos por asociarse con lesiones específicas u otras causas que los hacen reconocibles, citando como ejemplo la epilepsia secundaria a esclerosis mesial). La ILAE también recomienda no categorizar de una manera general los diferentes síndromes epilépticos (excepto aquellos claramente definidos), sino intentar describir el trastorno en base a sus diferentes características (edad de inicio, hallazgos anómalos en la exploración neurológica y hallazgos electroencefalográficos, entre muchos otros).

PRINCIPALES SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y DISTRIBUCIÓN EN FUNCIÓN DE LA EDAD

En cuanto a la frecuencia de los diferentes síndromes epilépticos, recientemente se ha publicado un estudio que muestra su distribución en una serie de 1.557 pacientes⁴. En este estudio se observó que la epilepsia focal era el síndrome epiléptico más frecuente (73%) y en un 56% de los casos era secundaria a una lesión estructural. Las epilepsias generalizadas ocupaban el segundo lugar en frecuencia (20%). Por grupos de edad, la epilepsia focal sintomática fue el síndrome epiléptico más frecuente en todos ellos (Fig. 1). En todos los grupos, la causa vascular fue la más frecuente, aumentando su prevalencia conforme aumentaba la edad, hasta llegar a representar

sintomática y criptogénica), y las sustituyó por epilepsias genéticas (cuando son secundarias a un defecto genético), epilepsias de causa estructural-metabólica (si existe un defecto claro de alguna de estas causas que se asocia con un aumento de riesgo de desarrollar crisis epilépticas) y epilepsias de causa desconocida. Dejando a un lado la clasificación por etiologías, la ILAE incluyó un nuevo criterio en base al grado de especificidad taxonómica. Como resultado de este nuevo criterio, se incorporó a la clasificación la categoría de síndromes electroclínicos (aquellos que reúnen una serie de características clínicas,

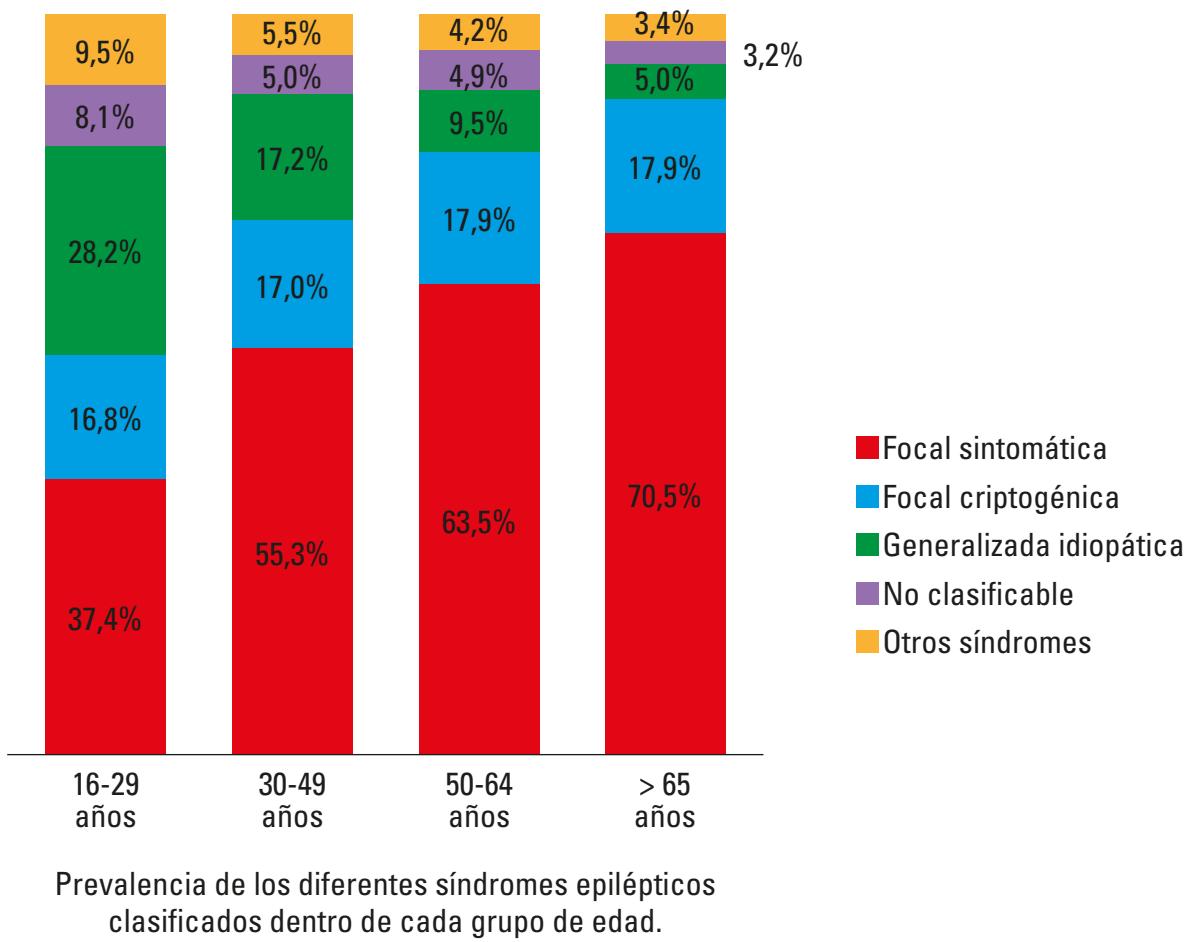


FIGURA 1. Distribución de los síndromes epilépticos por grupos de edad (*adaptado de Torres-Ferrús, et al.⁴*).

un 71% de las epilepsias en los pacientes mayores de 65 años. En aquellos grupos de menor edad, la epilepsia de causa vascular era, en su mayoría, secundaria a malformaciones vasculares, cobrando mayor importancia los infartos en los grupos de mayor edad. En los pacientes jóvenes también destacaban las secundarias a etiología tumoral y traumática.

Dado que las epilepsias focales y, en concreto, las epilepsias focales sintomáticas

son las más frecuentes en los diferentes grupos de edad, a continuación se analizan las características de las etiologías más relevantes dentro de este grupo:

– Epilepsia secundaria a lesiones vasculares: en base al estudio prospectivo y multicéntrico SASS (*Seizures After Stroke Study*)⁶, diseñado para determinar, entre otros aspectos, la frecuencia de crisis posterior a eventos vasculares, se observó una incidencia de crisis del

8,9% (incluyendo tanto eventos isquémicos como hemorrágicos), mientras que la incidencia de epilepsia fue de un 2,5%. Es preciso distinguir las crisis epilépticas sintomáticas tempranas (ocurren dentro de la primera semana después del evento vascular) de las crisis epilépticas tardías (ocurren más allá de las primeras dos semanas), que son las que presentan un mayor riesgo de desarrollar una epilepsia. A continuación, se describen algunas características de los principales subgrupos etiológicos dentro de la epilepsia vascular:

- Infartos cerebrales: representan la primera causa de epilepsia en pacientes mayores de 65 años. Los mecanismos por los que la isquemia cerebral puede dar lugar a crisis epilépticas no están bien definidos, aunque se proponen, entre otros, el daño celular, la apoptosis, la inflamación y los mecanismos inmunes. Tampoco están completamente aclarados los factores que aumentan el riesgo de desarrollar epilepsia, aunque se han propuesto, entre otros, la localización del infarto, la gravedad y el mecanismo etiopatogénico.
- Hemorragia intracraneal: las hemorragias intracerebrales son menos frecuentes que los infartos, pero parecen implicar prácticamente el doble de riesgo de desarrollo de crisis epilépticas. Se han postulado como factores de riesgo de desarrollo de crisis la localización cortical frontal y parietal, mientras que no se ha

encontrado relación con el tamaño, la presencia de sangre a nivel intraventricular, la hidrocefalia, el nivel de conciencia ni el déficit neurológico⁶. En cuanto a las hemorragias subaracnoides y los hematomas subdurales y epidurales, también se asocian con un elevado porcentaje de crisis epilépticas, cuyo riesgo está relacionado, entre otros factores, con la gravedad del traumatismo craneal.

- Malformaciones arteriovenosas: la epilepsia puede ser secundaria tanto a la malformación arteriovenosa *per se* como a un eventual sangrado asociado, así como a los diferentes tratamientos. Los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia (localización cortical, especialmente a nivel de lóbulo temporal, tamaño > 3 cm o la dependencia de la malformación de la arteria cerebral media) son totalmente diferentes a los factores de riesgo de sangrado (entre otros, localización profunda y drenaje venoso profundo). Se han propuesto tres mecanismos principales de epileptogénesis: el primero se basa en la teoría de que en el nidus de la malformación se pueden producir fenómenos isquémicos que den lugar a crisis; el segundo se basa en los depósitos de hemosiderina y la gliosis secundaria, y el último se explica mediante el fenómeno de *kindling*, según el cual un foco epiléptico distante, ya sea ipsilateral o contralateral, puede verse realizado por conexiones

neuronales excitatorias anómalas en el seno de la malformación.

- Cavernomas: a diferencia de lo que se pensaba, el cavernoma no es una lesión epileptógena *per se*, como lo pueden ser los tumores, sino que su epileptogénesis se basa en múltiples mecanismos, aunque el principal son los cambios que ejercen los depósitos de hemosiderina en el tejido circundante. Las crisis epilépticas son el síntoma de presentación en prácticamente la mitad de los pacientes con cavernomas.
- Epilepsia secundaria a lesiones tumorales: los tumores cerebrales primarios más frecuentes son los gliomas y, dentro de este grupo, los astrocitomas. Lo primero a destacar es que las crisis epilépticas ocurren con mucha más frecuencia en los tumores gliales de bajo grado (oligodendrogliomas y oligoastrocitomas). Como en el caso de las lesiones vasculares, la localización cortical es un factor de riesgo, sobre todo a nivel frontal, pero también a nivel parietal y temporal, mientras que las crisis en tumores a nivel infratentorial son raras. A pesar del protagonismo de los gliomas, hay que tener en cuenta que existen otros tipos de tumores que también pueden ser epileptogénicos, como los meningiomas, los tumores neuroepiteliales disembioplásicos y los tumores cerebrales secundarios.
- Epilepsia secundaria a traumatismos craneoencefálicos: las crisis posteriores a traumatismos craneoencefálicos se

clasifican en: inmediatas (dentro de las primeras horas), tempranas (cuando ocurren dentro de la primera semana) y tardías (más allá de la primera semana desde el traumatismo). Las crisis inmediatas suelen ser generalizadas y no suelen desembocar en una epilepsia posterior. En cambio, las crisis tempranas sí parecen asociarse, hasta en un 75% de los casos, con el desarrollo de una epilepsia postraumática. En cuanto a las crisis tardías, el pico de incidencia suele ocurrir un mes después del traumatismo, aunque pueden aparecer en cualquier momento, ya que se han descrito casos que ocurren hasta más de 20 años después. De acuerdo con varios estudios, los factores de riesgo para el desarrollo de crisis serían: depresión prolongada del nivel de conciencia, fracturas con hundimiento (porque implican afectación cortical), hematomas o contusiones hemorrágicas y presencia de déficits neurológicos focales persistentes.

– Epilepsia secundaria a malformaciones del desarrollo cortical: existen diferentes tipos de malformaciones del desarrollo cortical que pueden dar lugar a una epilepsia, desde las displasias corticales focales (distintos grados de organización cortical anómala), pasando por las lisencefalias (caracterizadas por un trastorno en la migración neuronal, que resulta en una ausencia de la misma en los casos de agiria o una disminución en las paquigirias), las polimicrogirias (excesivo número de giros

corticales y de menor tamaño respecto al resto), las heterotopias nodulares periventriculares (zonas de sustancia gris localizadas en posición anómala) o los quistes aracnoideos (lesiones que surgen de la duplicación de la membrana aracnoidea).

PROCESO DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

La clínica es el paso inicial para hacer un diagnóstico aproximado del tipo de epilepsia. Una vez realizada una correcta y completa historia clínica y una exploración neurológica meticulosa, se debe completar el estudio diagnóstico con diferentes exploraciones complementarias.

Analítica general

En primer lugar, y aunque en escasas ocasiones tendrá un valor significativo, el proceso diagnóstico mediante exploraciones complementarias se inicia con una analítica general, que debe incluir hemograma, pruebas de función hepática y renal e ionograma. Aparte quedan aquellos síndromes epilépticos asociados a mutaciones genéticas (como el síndrome de Dravet, asociado a mutaciones en el gen *SCN1A*), cuya determinación resulta de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento.

Electroencefalograma

El siguiente paso en el algoritmo diagnóstico de los diferentes síndromes epilépticos es la realización de un electroencefalograma

(EEG). Lo primero que se debe conocer en la interpretación de esta exploración es que hasta un 2-3% de los sujetos sanos tiene anomalías inespecíficas en el registro, hecho que destaca la importancia del contexto clínico en su valoración. En personas con epilepsias generalizadas idiopáticas es habitual encontrar anomalías electroencefalográficas interictales, mientras que en otros pacientes el registro interictal puede ser normal, sin que esto excluya el diagnóstico. El rendimiento del EEG convencional varía en función del momento de la realización. Con la intención de comprobar esta afirmación, se realizó un estudio, publicado en 2011⁷, que evaluaba la rentabilidad del diagnóstico del síndrome epiléptico en 131 pacientes después de una primera crisis utilizando exploraciones complementarias que pueden ser llevadas a cabo de forma urgente (analítica, tomografía computarizada [TC] craneal y EEG convencional). En este estudio se demostró que el EEG convencional (registro de 30 min) realizado de forma precoz después de una primera crisis (primeras 48 h) detectaba anomalías epileptiformes en el 41% de los pacientes, mientras que este porcentaje disminuía al 31% en el EEG de control realizado meses después, y al 32% en los casos en que en el seguimiento se realizaba un EEG con privación de sueño, obteniéndose un valor predictivo positivo de esta exploración realizada dentro de las primeras 48 h después de una crisis del 88%.

En relación con la cirugía de la epilepsia, se destaca la importancia de los registros electroencefalográficos prolongados

(monitorización vídeo-EEG) en el diagnóstico diferencial de los casos complicados y la utilización de electrodos de registro profundos para la localización del foco epileptógeno.

Neuroimagen estructural

Igual de importante es la realización de una exploración de neuroimagen. Cuando el estudio del síndrome epiléptico se inicia en Urgencias, la exploración de neuroimagen más accesible en nuestro medio es la TC craneal. Es de especial ayuda a la hora de descartar enfermedades potencialmente tratables de forma urgente y en aquellos casos en que otras exploraciones de neuroimagen estén contraindicadas. En el estudio citado anteriormente acerca de la rentabilidad diagnóstica después de una primera crisis⁷, se realizó una TC craneal en las primeras 24 h al 96,2% de los pacientes, y se detectaron anomalías en el 41,3% de los casos. La enfermedad cerebrovascular fue la más frecuente (17,4% infarto isquémico y 7,1% hemorragia intracraneal), seguida de los tumores intracraneales (12,7%). Por otro lado, hay que tener en cuenta que, en algunos casos, los hallazgos en la TC craneal pueden ser incidentales, de forma que nada tengan que ver con la etiología de la epilepsia, por lo que sería recomendable realizar otra exploración de neuroimagen para confirmar el diagnóstico, especialmente en los casos en que la localización de las lesiones encontradas no se correspondan con la semiología de las crisis.

La resonancia magnética (RM) cerebral es el método diagnóstico más importante

para la detección de anomalías estructurales subyacentes en casos de epilepsia. Gracias a la utilización de técnicas de RM cerebral en el diagnóstico de las epilepsias, en un alto porcentaje de las mismas, previamente clasificadas como criptogénicas, es posible identificar la causa subyacente, generalmente esclerosis hipocampal y malformaciones del desarrollo cortical⁸. Se destaca la importancia de guiar el estudio de neuroimagen en función de la localización en que se sospeche que se están iniciando las crisis. En el estudio antes citado⁷, se realizó una RM cerebral durante el seguimiento al 63,4% de los pacientes, y se confirmó el diagnóstico realizado mediante TC craneal en su mayoría y se detectaron, de forma adicional, dos casos de astrocitomas de alto grado y uno de metástasis cerebrales que habían pasado desapercibidos en la neuroimagen inicial.

NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Finalmente, se subraya la utilidad de las técnicas de neuroimagen funcional en la localización del foco epileptógeno⁹, sobre todo en el contexto de la cirugía de la epilepsia. Tanto la SPECT ictal (estudio de perfusión cerebral en el momento de la crisis) como la PET interictal (estudio del metabolismo celular a nivel cerebral entre crisis) se usan para este fin, y se han incorporado nuevos elementos que combinan el uso de estas técnicas de medicina nuclear con imágenes de RM (SISCOM) que aportan mayor definición anatómica a la neuroimagen funcional.

CONCLUSIONES

El correcto diagnóstico de un síndrome epiléptico es de vital importancia para su tratamiento, pero también para emitir un pronóstico en cuanto a la evolución y el control de las crisis. Según los estudios publicados, en nuestro medio y en todas las edades el síndrome epiléptico más frecuente es la epilepsia focal, con variaciones de su etiología según los grupos de edad. El proceso diagnóstico se inicia con la semiología crítica, que debe guiar las exploraciones complementarias. Se continúa con el EEG y las pruebas de neuroimagen, entre las que la RM cerebral es la principal prueba por su definición de imagen, por lo que es imprescindible para detectar determinadas etiologías subyacentes, como las malformaciones del desarrollo cortical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
3. Gómez-Alonso J, Bellas-Lamas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE); ¿un paso en la dirección equivocada? *Rev Neurol*. 2011;52(9):541-7.
4. Torres-Ferrús M, Toledo M, González-Cuevas M, et al. Etiología y tratamiento de la epilepsia en una serie de 1.557 pacientes. *Rev Neurol*. 2013;57(7):306-12.
5. Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R. *The causes of epilepsy*. Nueva York: Cambridge University Press; 2011.
6. Bladin C, Alenxadrov A, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57(11):1617-22.
7. Sierra-Marcos A, Toledo M, Quintana M, et al. Diagnosis of epileptic syndrom after a new onset seizure and its correlation at long-term follow-up: Longitudinal study of 131 patients from the emergency room. *Epilepsy Res*. 2011;97(1-2):30-6.
8. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain*. 1997;120(Pt 2):339-77.
9. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Loere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(2):194-202.

