



## 10. CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

## **Autores**

**Robert Teasell MD FRCPC, Nestor Bayona MSc, Corbin Lippert RN-BScN,  
Shawn Marshall MSc MD FRCPC, Nora Cullen MSc MD FRCPC**

## **Supervisor de la versión en castellano**

**Manuel Murie-Fernández MD**

Unidad de Neurorehabilitación. Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra  
(España)

## Índice

1.	Clasificación de las crisis convulsivas y la epilepsia postraumáticas	4
2.	Incidencia de las crisis convulsivas postraumáticas	5
3.	Factores de riesgo de las crisis convulsivas postraumáticas	5
3.1.	Identificación del paciente de “alto riesgo”	5
4.	Evolución natural de las crisis convulsivas postraumáticas	6
4.1.	Inicio	6
4.2.	Recidiva	6
4.3.	Resumen de la evolución natural	6
5.	Cuadro clínico de las crisis convulsivas postraumáticas	7
6.	Complicaciones de las crisis convulsivas postraumáticas	7
6.1.	Función cognitiva y conductual	7
6.2.	Influencia en la recuperación neurológica	7
6.3.	Estado funcional	7
6.4.	Estado epiléptico	7
6.5.	Mortalidad	8
7.	Tratamiento de las crisis convulsivas postraumáticas	8
7.1.	Prevención o profilaxis de las crisis convulsivas	8
7.1.1.	Profilaxis de las crisis convulsivas postraumáticas en niños y adolescentes	15
8.	Resumen	17
	Bibliografía	18

## PUNTOS CLAVE

- La edad más avanzada, el alcoholismo, los antecedentes familiares, la gravedad creciente de la lesión y la aparición de crisis convulsivas precoces inmediatamente después de la lesión aumentan el riesgo de padecer crisis convulsivas postraumáticas tardías.
- Las crisis convulsivas de inicio tardío tienen más posibilidades de reaparecer.
- El levetiracetam es tan eficaz como la fenitoína para tratar y prevenir las crisis convulsivas en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos después de una LCA.
- Los antiepilépticos administrados inmediatamente después de una LCA reducen la incidencia de crisis convulsivas solo en la primera semana.
- Los antiepilépticos administrados poco después de una LCA no disminuyen la morbimortalidad a largo plazo ni las crisis convulsivas tardías.
- Los antiepilépticos tienen consecuencias negativas en las tareas motoras.
- La exposición precoz a los glucocorticoides puede aumentar las crisis convulsivas.
- Es posible que el metilfenidato no aumente el riesgo de crisis convulsivas.
- El midazolam intramuscular puede ser eficaz para suprimir las crisis convulsivas agudas.
- La fenitoína no reduce las crisis convulsivas precoces ni tardías en niños y adolescentes después de una LCA.
- La extirpación quirúrgica puede disminuir las crisis convulsivas si se localiza el foco donde se originan.

## INTRODUCCIÓN

El Brain Injury Special Interest Group de la American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (1998) ha señalado que se producen aproximadamente 422.000 casos de traumatismos craneoencefálicos (TCE) en los Estados Unidos todos los años (Kalsbeek y cols., 1980). De todos los pacientes con TCE hospitalizados, se calcula que el 5% al 7% presenta crisis convulsivas postraumáticas (CCPT). La cifra aumenta al 11% en los pacientes con TCE no penetrante grave y hasta el 35% al 50% en los pacientes con TCE penetrante (Yablon, 1993).

El mismo grupo comunicó que las crisis convulsivas se pueden asociar a lesiones accidentales, efectos psicológicos, retirada del permiso de conducir y reducción de la capacidad de trabajar (Brain Injury SIG 1998). Además, hay cierta base teórica para pensar que la prevención de las crisis precoces recurrentes evita la aparición de epilepsia crónica (Yablon 1993), lo que, a su vez, ha fomentado el uso generalizado de tratamiento antiepiléptico profiláctico en los pacientes considerados con mayor riesgo de padecer CCPT, aunque tal tratamiento puede tener consecuencias negativas en forma de efectos adversos cognitivos.

## 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS CONVULSIVAS Y LA EPILEPSIA POSTRAUMÁTICAS

Las crisis convulsivas postraumáticas se han definido en el Parámetro práctico sobre el tratamiento con antiepilépticos de las crisis convulsivas postraumáticas por el Brain Injury Special Interest Group de la American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (véase la tabla siguiente).

**Tabla 1.** Definiciones de las crisis convulsivas postraumáticas (1998)

### **Crisis convulsiva**

Episodios clínicos aislados que reflejan una disfunción fisiológica temporal del encéfalo caracterizada por una descarga excesiva e hipersincrónica de neuronas corticales.

### **Crisis convulsiva postraumática**

Episodio convulsivo inicial o recurrente no atribuible a otra causa evidente después de un TCE penetrante o no penetrante. Se prefiere el término crisis convulsiva postraumática al de epilepsia postraumática porque el primero abarca los episodios individuales y recurrentes.

### **Crisis convulsiva postraumática inmediata**

Crisis convulsiva por TCE que se produce en las primeras 24 horas después de la lesión

### **Crisis convulsiva postraumática precoz**

Crisis convulsiva por TCE que se produce en la primera semana después de la lesión.

### **Crisis convulsiva postraumática tardía**

Crisis convulsiva por TCE que se produce transcurrida la primera semana desde la lesión.

### **Epilepsia postraumática**

Trastorno caracterizado por episodios convulsivos tardíos recurrentes no atribuibles a otra causa evidente en pacientes después de un TCE. Aunque el término epilepsia postraumática habitualmente ha designado crisis individuales o múltiples, incluidas las crisis precoces, el término se debe reservar para las CCPT tardías recurrentes.

### **Crisis no epilépticas**

Acontecimientos conductuales episódicos que superficialmente se parecen a crisis epilépticas, pero sin actividad paroxística en el encéfalo.

### **Profilaxis con antiepilépticos**

En el contexto de las CCPT, tratamiento con antiepilépticos administrado para prevenir las crisis en pacientes que no las manifiestan.

### **Epilepsia**

Trastorno caracterizado por crisis convulsivas no provocadas recurrentes.

### **Parámetros de la práctica**

Resultados, en forma de una o más recomendaciones específicas, de un análisis científico de un problema clínico específico.

## 2. INCIDENCIA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

Los traumatismos craneoencefálicos son responsables del 20% de la epilepsia sintomática en la población general y del 5% de todos los casos de epilepsia (Yablon y Dostrow, 2001; Hauser y cols., 1991). En las personas jóvenes, el TCE es la causa principal de epilepsia (Annegers, 1996).

Yablon y Dostrow (2001) también observaron que la incidencia global de crisis convulsivas tardías después de un TCE no penetrante en pacientes hospitalizados era del 4%-7% (Annegers y cols., 1980; Jennett, 1975). Sin embargo, la incidencia de CCPT es mucho mayor en las unidades de rehabilitación (hasta el 17%), lo cual se piensa que es un reflejo de la mayor gravedad de la lesión y del mayor número de factores de riesgo en esta población (Bontke y cols., 1993; Armstrong y cols., 1990; Cohen y Groswasser, 1991; Kalisky y cols., 1985; Ng y cols., 2004; Sazbon y Groswasser, 1990). Los niños con TCE no penetrante tienen menos probabilidades de sufrir una crisis convulsiva postraumática (Annegers y cols., 1980; Hahn y cols., 1988; Kollevol, 1979; Asikainen y cols., 1999). En cambio, los pacientes con TCE penetrante tienen una incidencia mucho mayor (de hasta el 35%-50%) de crisis postraumáticas (Ascroft, 1941; Caveness y LISS, 1961; Caveness y cols., 1979; Salazar y cols., 1985; Yablon y Dostrow, 2001).

## 3. FACTORES DE RIESGO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

El Brain Injury Special Interest Group de la American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (1998) ha señalado que el riesgo de epilepsia es máximo en los dos primeros años después de un traumatismo cerebral (Yablon, 1993; Dikmen y cols., 1991). Hay varias características de los pacientes y de la lesión que aumentan las probabilidades de experimentar CCPT, a saber, una puntuación <10 en la Escala del coma de Glasgow, contusiones corticales, fracturas craneales deprimidas, hematomas epidurales, hematomas intracerebrales, heridas con penetración dural, una crisis convulsiva en la primera semana después de la lesión, un coma prolongado y una duración prolongada de la amnesia postraumática (Yablon 1993; Dikmen y cols. 1991; Brain Injury SIG of AAPM&R 1998).

Se ha descrito que el 20% de los adultos tienen crisis convulsivas espontáneas en los dos años siguientes a un TCE con lesión penetrante del encéfalo, hematoma intracranial, contusión cortical, fractura de cráneo deprimida o una crisis convulsiva inmediatamente después del comienzo del TCE (Temkin y cols., 2001). Para poner esto en perspectiva, Temkin (2001) señaló que esta incidencia es más de 200 veces mayor que la observada en las personas sin lesión cerebral. Aunque el riesgo de sufrir crisis

convulsivas postraumáticas es máximo en los meses siguientes a la lesión (Temkin 2001), el riesgo sigue siendo elevado en los pacientes con lesiones moderadas durante un periodo de hasta 5 años, mientras que el personal militar que sufre lesiones cerebrales penetrantes graves por misiles muestra un riesgo elevado durante más de 15 años después de la lesión (Weiss y cols., 1983; Feeney y Walker, 1979; Annegers y cols., 1998; Salazar y cols., 1985; Caveness, 1963; Caveness y cols., 1979).

### 3.1. Identificación del paciente de “alto riesgo”

Es importante identificar a los pacientes con alto riesgo de experimentar crisis convulsivas postraumáticas (CCPT) porque estos pacientes se benefician considerablemente de su prevención o de la evitación de su posible reaparición. Yablon y Dostrow (2001) propusieron utilizar los métodos que evalúan las características clínicas del paciente, la lesión y la información obtenida de los estudios de neuroimagen y electrofisiológicos para identificar a estos pacientes de alto riesgo. Además, Yablon y Dostrow (2001) han identificado algunos factores de riesgo fundamentales que pueden ayudar a descubrir a estos pacientes (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estudios de los factores de riesgo de las crisis convulsivas postraumáticas tardías (Yablon y Dostrow 2001)

Factor de riesgo	Referencia
<b>Características de los pacientes</b>	
Edad	(Annegers y cols., 1980; Asikainen y cols., 1999; Hahn y cols., 1988; Kollevold, 1979)
Consumo de alcohol	(Evans, 1962; Heikkinen y cols., 1990; Kollevold, 1978)
Antecedentes familiares	(Caveness, 1963; Evans, 1962; Heikkinen y cols., 1990; Hendrick y Harris, 1968)
<b>Características de la lesión</b>	
Fragmentos óseos/metálicos	(Ascroft, 1941; Salazar y cols., 1985; Walker y Yablon, 1959)
Fractura de cráneo deprimida	(Jennett, 1975; Hahn y cols., 1988; Phillips, 1954; Wiederholt y cols., 1989)
Contusiones/lesión focales	(Da Silva y cols., 1992; De Santis y cols., 1992; Eide y Tynes, 1992; Glotzner y cols., 1983; Heikkinen y cols., 1990)
Déficit neurológicos focales	(Da Silva y cols., 1992; Jennett, 1975; Salazar y cols., 1985)
Localización de la lesión	(Da Silva y cols., 1992; Evans, 1962; Grafman y cols., 1992)
Penetración dural	(Caveness y LISS, 1961; Evans, 1962; Salazar y cols., 1985)
Hemorragia intracranial	(Hahn y cols., 1988; Glotzner y cols., 1983)
Gravedad de la lesión	(Evans, 1962; Jennett, 1975; Salazar y cols., 1985; Walker y Yablon, 1961)

Otros	
Crisis convulsivas postraumáticas precoces	(Heikkinen y cols., 1990; Jennett, 1975; Salazar y cols., 1985)

#### Conclusiones:

Hay varias características de los pacientes y de la enfermedad que aumentan las probabilidades de experimentar CCPT tardías. Algunas características importantes de los pacientes son el aumento de la edad, el alcoholismo premórbido y los antecedentes familiares. En cuanto a las características de la lesión, los marcadores de mayor gravedad de la lesión, como los traumatismos penetrantes y las fracturas craneales deprimidas, aumentan el riesgo de CCPT tardías. Una crisis convulsiva que se produzca inmediatamente después de la lesión aumenta considerablemente el riesgo de CCPT tardías. Conforme aumenta la gravedad de la lesión cerebral, aumenta también el periodo de riesgo de padecer CCPT en un superviviente.

*La edad más avanzada, el alcoholismo, los antecedentes familiares, la gravedad creciente de la lesión y la aparición de crisis convulsivas precoces inmediatamente después de la lesión aumentan el riesgo de padecer crisis convulsivas postraumáticas tardías.*

## 4. EVOLUCIÓN NATURAL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

### 4.1. Inicio

Yablon y Dostrow (2001) señalaron que en la mitad a dos tercios de los pacientes que sufren CCPT las crisis se inician en los 12 primeros meses y que el 75%-80% presenta crisis al final del segundo año después de la lesión (Caveness y cols., 1979; da Silva y cols., 1992; da Silva y cols., 1990; Pohlmann-Eden y Bruckmeir, 1997; Salazar y cols., 1985; Walker y Yablon, 1959; Walker y Yablon, 1961). Después de 5 años, los adultos con TCE leve ya no tienen un incremento significativo del riesgo en comparación con la población general (Annegers y cols., 1998), mientras que los pacientes con TCE moderado o grave o TCE penetrante siguen teniendo mayor riesgo durante más de 5 años después de la lesión (Annegers y cols., 1998; da Silva y cols., 1992; Pagni, 1990; Salazar y cols., 1985).

### 4.2. Recidiva

La recidiva de las crisis convulsivas es un factor importante en la determinación de la discapacidad, la probabilidad de empleo, la calidad de vida y el aumento de los costes sanitarios (Baker, Nashef y van Hout, 1997; van Hout y cols., 1997; Yablon y Dostrow, 2001). Algunos es-

tudios han descrito que después de las crisis iniciales tras un TCE, solo la mitad de los pacientes experimenta una recidiva (De Santis y cols., 1979; Kollevold, 1979), mientras que otra cuarta parte experimenta en total solo 2-3 crisis (Kollevold, 1979).

**Tabla 3.** Estudios de la recidiva de las crisis convulsivas postraumáticas

Autores	Incidencia de recidivas
Haltiner y cols. (1997)	63 adultos con TCE moderado o grave e incidencia acumulada de CCPT tardías del 86% durante 2 años; 52% >4 crisis tardías, 37% >9 crisis tardías.
Pohlmann-Eden y Bruckmeir (1997)	57 pacientes con epilepsia postraumática (EPT) en comparación con 50 controles con TCE grave de edad y sexo similares – En los pacientes con EPT, las crisis convulsivas desaparecieron en el 35% a lo largo de 3 años; el 21% tuvo >1 crisis a la semana; los factores de riesgo eran una frecuencia de crisis elevada, las lesiones por misiles, los patrones de crisis combinados, el incumplimiento de la medicación y el alcoholismo.

### 4.3. Resumen de la evolución natural

La tabla siguiente presenta un resumen de la evolución natural del inicio y la recidiva de las crisis convulsivas postraumáticas según Yablon y Dostrow (2001).

**Tabla 4.** Resumen del inicio y la recidiva de las CCPT

Característica	Referencia
El 20%-30% de los pacientes con CCPT precoces experimentan más tarde una crisis.	(Yablon y Dostrow, 2001)
Si las crisis se inician en la primera semana, es mucho más probable que reaparezcan.	(Walker y Yablon, 1961; Haltiner y cols., 1997)
La frecuencia de las crisis en el primer año después de la lesión predice las futuras recidivas.	(Salazar y cols., 1985)
Las CCPT persistentes son más frecuentes en las crisis parciales y menos frecuentes en las crisis generalizadas.	(Salazar y cols., 1985)
Se piensa que las CCPT inmediatas no entrañan riesgo de recidiva.	(Jennett, 1975; McCrory y cols., 1997)
Algunos pacientes experimentan frecuentes recidivas de las crisis, aparentemente resistentes al tratamiento anticonvulsivo convencional.	(Haltiner y cols., 1997; Ng y cols., 2004; Pohlmann-Eden y Bruckmeir, 1997)

Característica	Referencia
Algunos pacientes se benefician de la intervención quirúrgica.	(Marks y cols., 1995; Díaz-Arrastia y cols., 2000)

## Conclusiones

**Las crisis convulsivas que se producen más de una semana después de la lesión tienen más posibilidades de reaparecer.**

***Las crisis convulsivas de inicio tardío tienen más posibilidades de reaparecer.***

## 5. CUADRO CLÍNICO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

Wiedemayer y cols. (2002) analizaron de manera retrospectiva una serie consecutiva de 1.868 adultos con traumatismo craneal. La intensidad de la lesión cerebral fue leve en 568 pacientes (30,4%), moderada en 681 (36,5%) y grave en 619 (33,1%). En 109 pacientes (5,8%) se produjo una crisis epiléptica en el periodo postraumático inicial; 39 de los 109 pacientes que experimentaron una crisis convulsiva postraumática precoz sufrieron un traumatismo craneal grave, 58, un traumatismo craneoencefálico moderado y 12, un traumatismo craneal leve. Se registraron 66 crisis precoces (60,5%) el primer día después del traumatismo, y la incidencia disminuyó de forma pronunciada en los días siguientes. La primera crisis epiléptica fue generalizada en 69 pacientes (63,3%) y focal en 40 (36,7%). En el transcurso del periodo de seguimiento, 58 pacientes (53,2%) experimentaron una segunda crisis.

## 6. COMPLICACIONES DE LAS CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

Las crisis convulsivas después de un TCE pueden ser por sí mismas una fuente de complicaciones y morbilidad significativas, y se ha señalado que la recidiva de las crisis es una causa importante de hospitalización no programada en pacientes con TCE grave (Cifu y cols., 1999). Las posibles complicaciones son deterioro de la función cognitiva y conductual y del estado funcional global, influencia en la recuperación neurológica, estado epiléptico y la muerte.

### 6.1. Función cognitiva y conductual

Las crisis convulsivas postraumáticas pueden originar trastornos cognitivos y conductuales (Yablon y Dostrow,

2001). Pueden surgir problemas cognitivos durante el estado interictal sin crisis activas (Aarts y cols., 1984; Aldenkamp, 1997; Binnie y Marston, 1992). Los pacientes con CCPT presentan alteraciones conductuales persistentes y una mayor incidencia de hospitalizaciones psiquiátricas, incluso en comparación con pacientes con TCE penetrante que no sufren CCPT (Swanson y cols., 1995).

### 6.2. Influencia en la recuperación neurológica

Las crisis convulsivas postraumáticas pueden influir en la recuperación neurológica (Hernandez y Naritoku, 1997; Yablon y Dostrow, 2001). Yablon y Dostrow (2001) señalaron que, en modelos de roedores, se producían CCPT breves e infrecuentes poco después del daño cerebral que no parecían afectar a la recuperación funcional. Sin embargo, las crisis más graves y generalizadas que se producen en los 6 primeros días después de la lesión cerebral causan alteraciones permanentes de la recuperación funcional, mientras que las mismas crisis que surgen después del sexto día no modifican la recuperación somatosensitiva (Hernandez y Naritoku 1997).

### 6.3. Estado funcional

Las CCPT recurrentes pueden tener una repercusión negativa en el estado funcional después de un TCE, un efecto adverso independiente de la gravedad de la lesión (Barlow y cols., 2000; Schwab y cols., 1993). En el caso de los traumatismos craneoencefálicos penetrantes, se ha descrito que las crisis convulsivas postraumáticas son un factor importante e independiente que afecta a la situación laboral y al rendimiento cognitivo (Schwab y cols. 1993). Sin embargo, en el caso del TCE no penetrante, está menos clara la repercusión de las CCPT en el pronóstico funcional y la cognición (Armstrong y cols., 1990; Asikainen y cols., 1999). Haltiner y cols. (1997) no observaron diferencias significativas al cabo de un año como consecuencia de CCPT tardías en el rendimiento neuropsicológico y el funcionamiento psicosocial tras ajustar respecto a la gravedad de la lesión. Asikainen y cols. (1999) comprobaron que los pacientes con CCPT tenían puntuaciones peores en la Escala de resultados de Glasgow, pero que no había diferencias significativas en la situación laboral en relación con la presencia de CCPT.

### 6.4. Estado epiléptico

El estado epiléptico se puede definir como más de 30 minutos de actividad convulsiva continua (Yablon y Dostrow, 2001) o dos o más crisis convulsivas secuenciales sin recuperación completa del conocimiento entre las crisis (Yablon, 1993). Se considera que el estado epiléptico es la más grave de las complicaciones de las CCPT, y realmente puede causar un daño neurológico adicional. Por fortuna, el estado epiléptico clínicamente evidente es una complicación infrecuente de las CCPT (Kollevold, 1979).

## 6.5. Mortalidad

Yablon y Dostrow (2001) señalaron que la mortalidad de los pacientes con CCPT sigue siendo sistemáticamente elevada (Corkin y cols., 1984; Walker y Erculei, 1970; Walker y Blumer, 1989). Sin embargo, no está clara la contribución de las CCPT al aumento de la mortalidad, y algunos estudios han indicado que las muertes en pacientes con TCE penetrantes y CCPT se deben a complicaciones de la lesión real y no a las crisis convulsivas (Rish y Caveness, 1973; Rish y cols., 1983).

Yablon y Dostrow (2001) comunicaron que las complicaciones relacionadas con crisis posttraumáticas tardías individuales no difieren de las observadas en cualquier crisis convulsiva y en general entrañan un riesgo mínimo. No obstante, el riesgo de aumento de la morbimortalidad en forma de empeoramiento del pronóstico cognitivo y funcional se asocia a un incremento de la frecuencia y la gravedad de las crisis convulsivas.

## 7. TRATAMIENTO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS POSTRAUMÁTICAS

Schierhout y Roberts (2001) señalaron que una crisis convulsiva que se produce poco después de un traumatismo craneal puede causar un daño cerebral secundario como consecuencia del aumento de las necesidades metabólicas del cerebro poco después de la lesión, el incremento de la presión intracraneal y la excesiva liberación de neurotransmisores, lo que ocasiona un daño cerebral adicional. Por este motivo, el objetivo terapéutico principal en el uso de antiepilépticos ha sido la prevención de las crisis precoces en un intento de reducir al mínimo el daño cerebral después de la lesión.

Se ha demostrado que algunos antiepilépticos tienen propiedades neuroprotectoras en estudios con animales. Por ejemplo, tras una hipoxia, la fenitoína redujo el daño neuronal en ratas neonatales (Vartanian y cols., 1996) y en

cultivos de células de hipocampo de rata (Tasker y cols., 1992). Los datos experimentales indican que los efectos neuroprotectores de la fenitoína guardan relación con un bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje durante la hipoxia (Tasker y cols. 1992; Vartanian y cols. 1996), lo que cabe esperar que disminuya la propagación de la neurotoxicidad inducida por el calcio después de una lesión cerebral hipóxica. Como señalaron Schierhout y Roberts (2001), esto da a entender que los antiepilépticos poseen propiedades beneficiosas que son independientes de su actividad anticonvulsiva propuesta.

En cambio, se ha demostrado que los antiepilépticos tienen efectos tóxicos en pacientes estables; el más frecuente de los efectos adversos es el deterioro de la función mental y motora, aunque también se han comunicado efectos adversos graves, como muertes resultantes de reacciones hematológicas (Reynolds y cols., 1998). Schierhout y Roberts (2001) señalaron que la respuesta del cerebro lesionado puede ser tal que provoque efectos tóxicos más pronunciados y retrase la recuperación neurológica.

### 7.1. Prevención o profilaxis de las crisis convulsivas

Inicialmente, ensayos clínicos retrospectivos y no aleatorizados con seres humanos mostraron resultados favorables en lo que respecta a la eficacia de la profilaxis con antiepilépticos (Caveness y cols., 1979; Heikkinen y cols., 1990; Kollevold, 1978; Murri y cols., 1992; Murri y cols., 1980; Price, 1980; Rish y Caveness, 1973; Servit y Musil, 1981; Wohns y Wyler, 1979; Young y cols., 1979). Sin embargo, en investigaciones prospectivas de la profilaxis prolongada de las CCPT tardías se han obtenido resultados menos impresionantes (Glutzner y cols., 1983; Manaka, 1992; McQueen y cols., 1983; Pechadre y cols., 1991; Temkin y cols., 1990; Temkin y cols., 1999; Temkin y cols., 1991; Young y cols., 1983b; Young y cols., 1983a; Formisano y cols., 2007; Young y cols., 1983b).

### Estudios específicos

**Tabla 5.** Prevención o profilaxis de las crisis convulsivas

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Szaflarski y cols. (2010) Estados Unidos ECA PEDro = 8 D&B = 25	<b>N = 34</b> Se seleccionó para el siguiente estudio a pacientes con TCE moderado a grave que permanecieron en el hospital >24 horas y se les asignó aleatoriamente a un grupo de levetiracetam (LEV) o un grupo de fenitoína (PHT). Los pacientes del grupo de PHT recibieron 20 mg/kg IV (máximo de 20.000 mg) durante 60 minutos. La dosis de mantenimiento fue de 5 mg/kg al día IV cada 12 horas. Los pacientes del grupo de LEV comenzaron con 20 mg/kg IV (redondeado a los 250 mg más próximos) durante 60 minutos y luego iniciaron una dosis de mantenimiento (1.000 mg IV cada 12 horas durante 15 minutos). La dosis terapéutica fue de 1.500 mg/12 horas. Se vigilaron y evaluaron GCS, GOS, PCI y DRS.	La duración del tratamiento en el grupo de PHT fue de 3 a 7 días y en el grupo de LEV, de 7 días. En el momento del alta y después del alta no hubo diferencias en GOS. Tampoco hubo diferencias en la PIC, el ictus, la hipotensión, las arritmias, etc. entre los dos grupos. Los pacientes del grupo de LEV experimentaron un empeoramiento de su estado neurológico con menos frecuencia que los del grupo de PHT ( $p=0,024$ ). Los pacientes del grupo de PHT tuvieron anemia con menos frecuencia que los del grupo de LEV ( $p=0,076$ ). Las puntuaciones de DRS fueron menores en el grupo de LEV a los 3 y 6 meses del alta. La puntuación de la escala GOS-E también fue superior a los 6 meses de la intervención.



Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Formisano y cols. (2007) Italia/EE.UU. Antes y después D&B = 11	<b>N = 137</b> Se estudiaron dos grupos, uno de manera retrospectiva (n=55) y otro de forma prospectiva (n=83). Los pacientes recibieron antiepilépticos para tratar las crisis convulsivas antes o después de que comenzasen.	En el estudio retrospectivo, la incidencia de EPT fue menor en el grupo no tratado; el intervalo entre el TCE y el inicio de las crisis fue variable. En el estudio prospectivo, la incidencia de EPT tardía fue mayor en los pacientes tratados con un antiepiléptico que en los no tratados (p=0,004). Los sujetos no tratados con un antiepiléptico (n=13) no presentaron crisis convulsivas. De los tratados con medicación (n=69), solo 30 mostraron anomalías epilépticas en los EEG. No se obtuvieron pruebas que apoyen el uso de antiepilépticos a largo plazo.
Dikmen y cols. (1991) Estados Unidos ECA PEDro = 6 D&B = 24	<b>N = 244</b> Se aleatorizó a pacientes que cumplían al menos uno de los requisitos siguientes: GCS $\leq$ 10 en las 24 horas siguientes a la lesión, signos de contusión cortical en la tomografía computarizada, fractura de cráneo deprimida, hemorragia subdural/epidural/intracerebral, herida cerebral penetrante y crisis convulsiva en las 24 siguientes a la lesión para recibir fenitoína o placebo durante 1 año a partir de las primeras 24 horas después de la lesión. La dosis inicial fue de 20 mg/kg por vía intravenosa. Las concentraciones séricas de fenitoína se mantuvieron en 3-6 $\mu$ mol/l. Para evaluar los resultados se usó una serie amplia de mediciones neuropsicológicas y psicosociales al cabo de 1, 12 y 24 meses de la lesión, a saber, Batería de pruebas neuropsicológicas de Halstead-Reitan, Escala de la memoria de Wechsler, Trazos A/B y prueba de Stroop partes 1 y 2, Lista de comprobación de síntomas, Escala de ajuste de Katz y Perfil de repercusión de la enfermedad.	En los pacientes con lesión grave (GCS $\leq$ 9), la fenitoína alteró significativamente el rendimiento neuropsicológico al cabo de 1 mes, según demostró la prueba de la suma de rangos global (p<0,05). No se observaron diferencias significativas en el rendimiento neuropsicológico entre los grupos en los pacientes con lesión moderada (GCS $\geq$ 9) después de 1 mes o en cualquier grupo de intensidad al cabo de 1 año. Los pacientes que dejaron de recibir fenitoína después de 1 a 2 años mejoraron más que los pacientes correspondientes tratados con placebo en varias mediciones. Las variaciones de las mediciones neuropsicológicas 12 a 24 meses después de la lesión revelaron que la fenitoína tenía efectos cognitivos generalizados negativos, en comparación con placebo, en la mayoría de las mediciones, según demostró la prueba de la suma de rangos global (p<0,05).
Dikmen y cols. (2000) Estados Unidos ECA PEDro = 8 D&B = 25	<b>N = 279</b> Se asignó aleatoriamente a pacientes consecutivos con TCE, ingresados en las 24 horas siguientes a la lesión, y riesgo de crisis convulsivas posttraumáticas a uno de tres grupos: 1) ácido valproico (VPA) durante 1 mes seguido de 5 meses con placebo 2) ácido valproico durante 6 meses o 3) fenitoína (PHT) durante 1 semana seguida de placebo hasta 6 meses después de la lesión.	Hubo una tendencia a una tasa de mortalidad mayor en los grupos de valproato que en el grupo de fenitoína (p=0,07). No se observaron diferencias significativas al cabo de 1, 6 o 12 meses en las mediciones compuestas, basadas en todas las mediciones neuropsicológicas o solo en las mediciones cognitivas. El ajuste respecto a los factores de confusión diferenciales no modificó la falta de significación de los resultados. Ninguna medición individual mostró una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento 1, 6 o 12 meses después de la lesión.
Glötzner y cols. (1983) Alemania ECA Sin puntuación [alemán]	<b>N = 139</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal mayores de 15 años para recibir carbamazepina a partir del día 1 después del accidente durante 1,5-2 años o un placebo. Se usó fenitoína en caso de no tolerarse la carbamazepina.	Los pacientes tratados con carbamazepina experimentaron una disminución significativa de las crisis convulsivas posttraumáticas en comparación con placebo (p<0,05). Esta diferencia alcanzó significación en las crisis precoces (en la primera semana) y en el periodo de seguimiento en total, pero no en las crisis tardías.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Manaka(1992) Japón ECA PEDro = 3 D&B = 10	<b>N = 126</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave (7-88 años de edad) que presentaban alteración de la consciencia, líquido cefalorraquídeo sanguinolento, signos neurológicos focales, fracturas deprimidas o fractura basal, tomografía computarizada anormal, desgarros de la duramadre, convulsión precoz o fractura lineal para recibir fenobarbital (10-25 µg/ml) o ningún tratamiento empezando 4 semanas después de la lesión craneal y continuando durante 2 años. Se suspendió gradualmente la medicación de los pacientes a lo largo del tercer año. El seguimiento se mantuvo durante 5 años.	Después de 5 años de seguimiento, no hubo diferencias en la incidencia de crisis convulsivas tardías entre los pacientes con traumatismo craneal grave en el grupo de fenobarbital (16%) o el grupo no tratado (11%).
McQueen y cols. (1983) ECA PEDro = 7 D&B = 20	<b>N = 164</b> Se aleatorizó para recibir fenitoína durante 1 año o un placebo a pacientes con traumatismo craneal (5-65 años de edad) ingresados <8 a >30 días después de la LCA cuya lesión se complicó por al menos uno de lo siguiente: penetración en la duramadre, hematoma intracraneal, fractura craneal deprimida, déficit neurológico persistente o amnesia postraumática (APT) >24 horas. Se excluyó a los pacientes con crisis convulsivas precoces.	No hubo diferencias evidentes entre los grupos en la incidencia de crisis convulsivas postraumáticas durante un periodo de hasta 24 meses después de la lesión; seis pacientes del grupo de fenitoína y cinco del grupo de placebo experimentaron epilepsia postraumática en el plazo de un año. Otros cuatro pacientes sufrieron crisis convulsivas entre 1 y 2 años después de la lesión.
Pechadre y cols. (1991) ECA PEDro = 3 D&B = 14 [francés]	<b>N = 86</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal (3-60 años de edad) para recibir fenitoína (durante 3 meses o un año) o un placebo. El tratamiento con fenitoína se inició en las 24 primeras horas después de la lesión cerebral. El seguimiento duró 2 años.	Después de un seguimiento de 2 años se observó una diferencia significativa ( $p<0,001$ ) en la incidencia de CCPT tardías entre los grupos; los pacientes tratados mostraron una incidencia de solo el 6%, en comparación con el 42% en el grupo no tratado.
Smith, Jr. y cols. (1994) ECA PEDro = 6 D&B = 22	<b>N = 82</b> Pacientes con LCA tratados previamente con fenitoína (n=40) o carbamazepina (n=42) después de su lesión craneal y mantenidos de forma continua con su antiepiléptico durante al menos 6 meses antes de este estudio fueron objeto de una asignación aleatoria para proseguir con su tratamiento antiepiléptico o cambiar a un placebo durante 4 semanas. Se utilizó una serie de pruebas neuropsicológicas durante un periodo basal de 4 semanas (se prosiguió el tratamiento con dosis estables del antiepiléptico del paciente), al final de un periodo de 4 o 5 semanas de tratamiento continuo con el medicamento o el placebo, y después de 4 semanas sin recibir medicación.	No se observaron diferencias significativas entre los pacientes en los grupos de medicación y de placebo con ninguno de los medicamentos (fenitoína o carbamazepina) en ninguno de los criterios de valoración al final de la fase con placebo. Los pacientes de ambos grupos de medicación (fenitoína y carbamazepina) experimentaron mejorías significativas ( $p<0,01$ ) en varias mediciones del rendimiento motor y en velocidad tras la interrupción del tratamiento antiepiléptico.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
<p>Temkin y cols. (1990) Estados Unidos ECA PEDro = 6 D&amp;B = 24</p>	<p><b>N = 404</b> Se aleatorizó para recibir fenitoína (n=208) o un placebo (n=196) a pacientes con LCA que cumplían al menos uno de los criterios siguientes: contusión cortical visible en una tomografía computarizada, hematoma subdural, epidural o intracerebral, fractura de cráneo deprimida, herida craneal penetrante, crisis convulsivas en las 24 horas siguientes a la lesión o GCS <math>\leq 10</math>. El tratamiento se inició en un plazo de 24 horas después de la lesión cerebral y se mantuvo durante 1 año, con un seguimiento de 2 años. La dosis inicial fue de 20 mg/kg por vía intravenosa en las 24 horas siguientes a la lesión. Las concentraciones séricas de fenitoína se mantuvieron en 3-6 <math>\mu\text{mol/l}</math>. Se comparó entre los grupos la incidencia de crisis convulsivas precoces (surgidas en el plazo de 1 semana) o tardías (&gt; 8 días después de la dosis inicial de medicación).</p>	<p>Durante la primera semana de tratamiento se produjo una disminución significativa del número de crisis convulsivas en el grupo de fenitoína, en comparación con el grupo de placebo (3,6% frente al 14,2%, <math>p &lt; 0,001</math>). Entre el día 8 y el final del primer año y en el seguimiento de 2 años no se observaron diferencias significativas en la incidencia de crisis convulsivas entre los grupos (<math>p &gt; 0,2</math> para cada comparación). Esta falta de efecto tardío no puede atribuirse a la mortalidad diferencial, las bajas concentraciones de fenitoína o los tratamientos de algunas crisis precoces en los pacientes asignados al grupo de placebo.</p>
<p>Temkin y cols. (1999) Estados Unidos ECA PEDro = 7 D&amp;B = 23</p>	<p><b>N = 379</b> Se asignó inicialmente de forma aleatoria a los pacientes a uno de tres grupos: fenitoína durante 1 semana seguida de un placebo hasta 6 meses después de la lesión, valproato durante 1 mes seguido del placebo durante 5 meses o valproato durante 6 meses. Se hizo un seguimiento de 283 pacientes durante 2 años. Durante este periodo se registraron la incidencia de crisis convulsivas tardías (&gt;7 días después de la lesión) y las tasas de mortalidad.</p>	<p>Las tasas de crisis precoces fueron bajas y no significativamente diferentes al usar valproato o fenitoína (1,5% en el grupo de fenitoína y 4,5% en los grupos de valproato combinados, <math>p = 0,14</math>). Las tasas de crisis convulsivas tardías no difirieron significativamente entre los grupos (15% en el grupo de fenitoína durante 1 semana, 16% en el grupo de valproato durante 1 mes y 24% en el grupo de valproato durante 6 meses, <math>p = 0,19</math>). Las tasas de mortalidad no fueron significativamente diferentes entre los grupos, pero hubo una tendencia a mayores tasas en los grupos de valproato (7,2% en los grupos de fenitoína y 13,4% en los grupos de valproato combinados, <math>p = 0,07</math>).</p>
<p>Young y cols. (1983a) Estados Unidos ECA PEDro = 6 D&amp;B = 23</p>	<p><b>N = 244</b> Se aleatorizó a pacientes con lesión cerebral grave por una herida penetrante por misil o un traumatismo craneal cerrado para recibir fenitoína o placebo en las primeras 24 horas después de la lesión. Se determinó la incidencia de crisis convulsivas precoces (en la semana siguiente a la lesión) entre los grupos.</p>	<p>No hubo diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de crisis convulsivas precoces (en los 7 días siguientes a la lesión). Tampoco hubo diferencias significativas en el intervalo entre la lesión y la primera crisis entre el grupo tratado y el grupo de placebo.</p>
<p>Young y cols. (1983b) Estados Unidos ECA PEDro = 6 D&amp;B = 23</p>	<p><b>N = 179</b> Se aplicó el mismo método de aleatorización que el empleado por Young y cols. [1983a]. Se aleatorizó inicialmente a 214 pacientes, pero solo 179 completaron la intervención. Se comparó la incidencia de crisis convulsivas tardías entre los grupos.</p>	<p>No hubo diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de crisis tardías (&gt;7 días después de la lesión).</p>

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Servit y Musil (1981) República checa Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B = 8	<b>N = 167</b> Se distribuyó en dos grupos similares en cuanto a gravedad y localización de la lesión a pacientes con lesión cerebral moderada a grave (duración de la pérdida del conocimiento >1 hora). Se trató al grupo de control (n=24) con métodos convencionales, mientras que se trató profilácticamente al otro grupo (n=143) con fenitoína (160-240 mg/día) y fenobarbital (30-50 mg/día) por vía oral durante al menos 2 años para prevenir las crisis convulsivas. Se comparó la incidencia de crisis tardías entre los grupos.	La incidencia de crisis tardías fue del 25% en el grupo de control (la mayoría se produjo durante el primer año después de la lesión) y del 2,1% en el grupo tratado profilácticamente tras suspender la medicación (p<0,001).
Watson y cols. (2004) Estados Unidos Cohortes D&B = 18	<b>N = 404</b> Se comparó a pacientes con TCE grave (GCS ≤10) tratados con glucocorticoides (n=125) en la semana siguiente a la lesión con pacientes no tratados con estos medicamentos (n=279). Se consideró significativo cualquier tipo, dosis o vía de administración de glucocorticoides. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante 2 años para comparar la aparición de crisis convulsivas y las tasas de mortalidad.	Los pacientes tratados con glucocorticoides en el día siguiente al TCE tuvieron más probabilidades de sufrir crisis convulsivas tardías que los que no recibieron esta medicación (p=0,04). Esta exposición precoz a los glucocorticoides aumentó en un 74% el riesgo de una primera crisis convulsiva. El tratamiento con glucocorticoides >2 días después del TCE no se asoció a la aparición de una primera crisis tardía (p=0,66). El tratamiento con glucocorticoides en el plazo de 1 día (p=0,28) o ≥2 días (p=0,54) después del TCE no se asoció a la aparición de una segunda crisis tardía. No se observaron diferencias en la mortalidad acumulada entre los grupos (p=0,57).
Wroblewski y cols. (1992) Estados Unidos Serie de casos D&B = 13	<b>N = 30</b> Participaron en esta revisión retrospectiva de historias clínicas pacientes con lesión cerebral grave (APT >24 horas) y crisis convulsivas posttraumáticas documentadas (>7 días después de la lesión) que estaban recibiendo metilfenidato para una serie de problemas cognitivos y conductuales. Veintiocho pacientes estaban recibiendo al mismo tiempo tratamiento antiepiléptico (carbamazepina n=26, ácido valproico n=2). Se registraron la incidencia de cualquier crisis, el uso de antiepilépticos y el uso de fármacos concomitantes (1) durante 3 meses antes del uso de metilfenidato (basal); (2) durante el tratamiento con metilfenidato y (3) durante 3 meses después del uso de metilfenidato (seguimiento).	No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de la incidencia de crisis convulsivas cuando los pacientes recibieron metilfenidato en comparación con el periodo sin este medicamento, pero hubo una tendencia a una menor incidencia de crisis durante el tratamiento con metilfenidato (p=0,063).
Wroblewski y Joseph (1992) Estados Unidos Estudio de casos Sin puntuación	<b>N = 10</b> Pacientes que habían sufrido un TCE resultante de un accidente de tráfico, una caída o una encefalopatía anóxica recibieron midazolam por vía intramuscular después de que otras benzodiazepinas no consiguieran suprimir las crisis convulsivas agudas. Se evaluaron la incidencia de las crisis y las alteraciones del comportamiento.	Las crisis desaparecieron en todos los pacientes minutos después de la administración de midazolam. El único efecto secundario notificado fue una sedación leve o moderada. En los pacientes tratados por problemas conductuales, el midazolam alivió la agitación y la violencia, pero no tuvo efectos evidentes en la cognición.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998)

**Tabla 6.** Resumen de los ECA de prevención o profilaxis de las crisis convulsivas

Autores/Año	Métodos	Resultados
Szaflarski y cols., 2010	<b>N = 34</b> Pacientes ingresados en la UCI después de una LCA. Se administraron fenitoína o levetiracetam a los pacientes en las 24 horas siguientes al ingreso	- Se comprobó que el levetiracetam era igual de seguro que la fenitoína para reducir las crisis convulsivas después de una LCA. Se observó que el levetiracetam tenía menos efectos secundarios y obtenía mejores resultados en la GOS-E 3 meses después del alta.
Dikmen y cols., (1991)	<b>N = 244</b> pacientes de alto riesgo. La fenitoína en comparación con placebo durante 1 año empezando en las 24 horas siguientes a la lesión.	- para el rendimiento neuropsicológico al cabo de 1 mes en pacientes con lesión grave (GCS $\leq 9$ ) ND para el rendimiento neuropsicológico en pacientes con lesión moderada (GCS $> 9$ ) al cabo de 1 mes o cualquier grupo de intensidad al cabo de 1 año.
Dikmen y cols., (2000)	<b>N = 279</b> pacientes de alto riesgo. Valproato durante 1 mes + placebo durante 5 meses; valproato durante 6 meses; fenitoína durante 1 semana; + placebo durante 6 meses.	Tendencia a una mayor mortalidad con valproato comparado con fenitoína. Por lo demás, ND en cualquier medición.
Glutzner y cols., (1983)	<b>N = 139</b> Carbamazepina el día 1 x 1,5-2 años o placebo	+ para las crisis convulsivas precoces ND para las crisis tardías
Manaka (1992)	<b>N = 126</b> Fenobarbital durante 2 años en comparación con ningún tratamiento, con 5 años de seguimiento.	ND para las crisis tardías
McQueen y cols., (1983)	<b>N = 164</b> Fenitoína durante 1 año. Exclusión de las crisis precoces.	ND para la epilepsia posttraumática hasta 24 meses después de la lesión.
Pechadre y cols., (1991)	<b>N = 91</b> Fenitoína durante 3 meses en comparación con 1 año, con 2 años de seguimiento.	+ para las crisis tardías
Smith, Jr. y cols., (1994)	<b>N = 82</b> Se aleatorizó a pacientes tratados anteriormente con fenitoína o carbamazepina para continuar con el antiepiléptico o cambiar a placebo	+ para el rendimiento en varias mediciones del rendimiento motor y en velocidad tras la suspensión del tratamiento antiepiléptico.
Temkin y cols., (1990)	<b>N = 404</b> Fenitoína durante 1 año en comparación con placebo, con 2 años de seguimiento.	+ para la disminución de las crisis en la primera semana ND en la incidencia de las crisis después de la primera semana.
Temkin y cols., (1999)	<b>N = 379</b> pacientes de alto riesgo. Fenitoína durante 1 semana; valproato durante 1 mes; valproato durante 6 meses. Seguimiento durante un máximo de 2 años	ND entre los fármacos, fenitoína y valproato + para las crisis precoces. ND entre los fármacos, ambos negativos para las crisis tardías. Tendencia a una mayor mortalidad con valproato en comparación con fenitoína.
Young y cols., (1983a)	<b>N = 244</b> pacientes con lesión cerebral grave. Fenitoína comparada con placebo en las 24 horas siguientes a la lesión.	ND para la incidencia de crisis precoces (en los 7 días siguientes a la lesión)
Young y cols., (1983b)	<b>N = 214</b> Fenitoína o placebo en las primeras 24 horas después de la lesión.	ND para la incidencia de crisis tardías ( $> 7$ días después de la lesión).

ND = sin diferencia entre los grupos; + = mejoría en comparación con el control; - = empeoramiento en comparación con el control

**Tabla 7.** Resumen de los estudios no controlados y no aleatorizados de prevención o profilaxis de las crisis convulsivas

Autores/Año	Métodos	Resultados
Formisano y cols., (2007)	<b>N = 137</b> Se evaluó a dos grupos de pacientes (uno de forma retrospectiva y otro de forma prospectiva) después de un TCE grave. Se vigiló la actividad convulsiva en todos los pacientes aunque no se hubiesen prescrito antiepilépticos	Se comprobó en ambos grupos que la EPT era menos frecuente en el grupo sin tratamiento. En el estudio prospectivo, la incidencia de EPT tardía fue mayor en los pacientes tratados con antiepilépticos que en los no tratados.

Autores/Año	Métodos	Resultados
Watson y cols., (2004)	<b>N = 404</b> Comparación de pacientes con TCE tratados o no con glucocorticoides en la semana siguiente a la lesión. Seguimiento durante 2 años.	ND en la mortalidad por las crisis convulsivas tardías. El tratamiento precoz (<2 días después de la TCE) con glucocorticoides aumentó el riesgo de crisis convulsivas.
Wroblewski y cols., (1989)	<b>N = 27</b> Pacientes con crisis convulsivas tardías o con alto riesgo de CCPT. Suspendieron fenitoína, fenobarbital o primidona y los sustituyeron por carbamazepina.	ND en la incidencia de crisis convulsivas entre antes y después de carbamazepina.
Wroblewski y cols., (1992)	<b>N = 30</b> Pacientes con LCA y riesgo de experimentar crisis convulsivas que estaban recibiendo antiepilépticos y a los que también se trató conjuntamente con metilfenidato por una serie de problemas cognitivos y conductuales.	Tendencia a una menor frecuencia de crisis convulsivas con el metilfenidato.
Wroblewski y Joseph (1992)	<b>N = 10</b> Pacientes con TCE tratados con midazolam intramuscular (0,5 -20 mg) para suprimir las crisis convulsivas agudas.	+ para la supresión de las crisis convulsivas en los minutos siguientes a la administración de midazolam

ND = sin diferencia entre los grupos; + = mejoría en comparación con el control

## Discusión

Szaflarski y cols. (2010) examinaron los efectos de levetiracetam (LEV) o fenitoína (PHT) en pacientes (n=34) con TCE moderado a grave. Se asignó aleatoriamente a todos los pacientes a uno de dos grupos de LEV o PHT. Los pacientes del grupo de PHT recibieron 20 mg/kg PE IV (hasta un máximo de 20.000 mg) durante 60 minutos. La dosis de mantenimiento de PHT fue de 5 mg/kg al día IV cada 12 horas y se administró a los pacientes en los 3-7 días siguientes. El grupo de LEV comenzó con 20 mg/kg IV, dosis que se redondeó a los 250 mg más próximos en los primeros 60 minutos. A continuación, se administró una dosis de mantenimiento (1.000 mg IV cada 12 horas durante 15 minutos), que se mantuvo durante 1-7 días (Szaflarski y cols., 2010). Se utilizaron la Escala del coma de Glasgow (GCS), la Escala de resultados de Glasgow (GOS), la presión intracraneal (PIC) y la Escala de evaluación de la discapacidad para evaluar a los grupos antes y después del tratamiento. Los resultados indican que los pacientes tratados con LEV tuvieron un rendimiento significativamente mejor en DRS a los 3 meses (p=0,042) y GOS a los 6 meses (p=0,039) de la intervención que el grupo de PHT. No hubo diferencias en el número de crisis convulsivas experimentadas por los participantes en el estudio, con independencia del grupo al que fueron asignados (Szaflarski y cols., 2010).

En general, en la mayoría de los ensayos aleatorizados y controlados publicados no se encontraron datos favorables de la profilaxis de las CCPT tardías (Young y cols., 1983a; Glotzner y cols., 1983; McQueen y cols., 1983; Temkin y cols., 1990). En algunos de estos estudios, la incidencia de CCPT fue realmente mayor en los pacientes tratados con antiepilépticos (Young y cols. 1983b; McQueen y cols. 1983; Temkin y cols. 1990; Formisano y cols. 2007).

En contraste con las CCPT tardías, Yablon y Dostrow (2001) comunicaron que la profilaxis con antiepilépticos disminuye sistemáticamente la incidencia de CCPT precoces (Glotzner y cols. 1991; Temkin y cols. 1990; Temkin y cols. 1999; Young y cols. 1983a). A semejanza de la mayoría de los estudios sobre las CCPT tardías, no hay pruebas de que la profilaxis de las crisis precoces con antiepilépticos reduzca la incidencia de CCPT tardías o tenga algún efecto en la mortalidad o la discapacidad neurológica (Schierhout y Roberts 1998). Como se ha mencionado antes, los pacientes que sufren lesiones cerebrales penetrantes graves tienen mayor riesgo de CCPT. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes con TCE penetrante en la mayoría de los estudios, no está claro que la profilaxis con antiepilépticos tenga efectos, ya sean positivos o negativos, en la incidencia de CCPT en este subgrupo de pacientes con lesión cerebral.

Schierhout y Roberts (2001) realizaron una revisión Cochrane de los antiepilépticos para la prevención de las crisis convulsivas después de un traumatismo craneoencefálico agudo. Esta revisión de seis estudios incluyó a 1.218 pacientes aleatorizados. Los autores señalan que en todos los ensayos incluidos solo participaron pacientes con alto riesgo de CCPT. En la mayoría de los estudios se excluyó a los pacientes que ya habían sufrido una crisis. La intervención se aplicó en las 24 horas siguientes al ingreso en cuatro ensayos; en los dos ensayos restantes se inició entre 4 y 8 semanas después del traumatismo. En cuatro estudios se usó fenitoína, en uno, fenobarbital y en uno, carbamazepina. Se proporcionó medicación durante 1-2 años en todos los ensayos; el seguimiento duró 2 años en la mayoría de los casos. Las pérdidas para el seguimiento variaron entre el 5% y el 72%. Cuatro ensayos versaban sobre las crisis precoces y tardías y dos, sobre

las crisis tardías exclusivamente (Schierhout y Roberts 2001).

En cuatro ensayos con 890 pacientes aleatorizados se indicaba el número de sujetos con crisis convulsivas precoces (en la primera semana después de la lesión). El riesgo relativo conjunto en relación con la prevención de las crisis precoces fue de 0,34 (IC del 95% 0,21, 0,54), mientras que el número que era necesario tratar para mantener a un paciente sin crisis en la fase aguda fue de 10. Sin embargo, no hubo indicios de que se redujese la mortalidad o el estado vegetativo persistente. La incidencia de crisis convulsivas tardías no disminuyó con la profilaxis con antiepilépticos en ningún momento. Los datos eran insuficientes para examinar los efectos adversos no mortales, pero se observó una tendencia a un aumento del riesgo de erupciones cutáneas.

Los autores Schierhout y Roberts (2001) señalan lo siguiente: "No hay pruebas de que la profilaxis con anti-epilépticos utilizada en cualquier momento después de la lesión craneal disminuya la mortalidad y la discapacidad. *Hay indicios de que los antiepilépticos profilácticos reducen las crisis precoces, pero esto no está respaldado por una disminución de las crisis tardías. No se dispone de datos suficientes para confirmar el beneficio neto del tratamiento en cualquier momento después de la lesión craneal*". (Pág 1).

Parece haber muy poca investigación que haya evaluado la eficacia de los antiepilépticos administrados para tratar las crisis convulsivas después de que se producen. Identificamos solo un estudio de este tipo en esta revisión. Wroblewski y Joseph (1992) describieron diez casos de pacientes con TCE tratados con midazolam intramuscular para suprimir las crisis convulsivas agudas después de que hubiesen fracasado otras benzodiazepinas. Según los autores, las crisis desaparecieron en todos los pacientes minutos después de administrar midazolam. El midazolam también evitó la aparición de crisis prolongadas o estado epiléptico. El único efecto secundario notificado fue una sedación leve o moderada.

#### **Conclusiones:**

**Hay datos científicos de nivel 1 de que el levetiracetam es tan seguro y eficaz como la fenitoína para tratar y prevenir las crisis convulsivas en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos después de una LCA.**

**Basándose en el metanálisis y en los resultados de esta revisión, hay datos científicos de nivel 1 de que los antiepilépticos administrados en las primeras 24 horas después de una LCA reducen la incidencia de crisis convulsivas precoces (en la primera semana después de la lesión).**

**Hay datos científicos de nivel 1 de que los antiepilépticos administrados poco después del comienzo de la lesión no disminuyen la mortalidad o el estado vegetativo persistente ni la incidencia de crisis convulsivas tardías (más de 1 semana después de la lesión).**

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la profilaxis de las crisis convulsivas con fenitoína o ácido valproico da como resultado incidencias similares de crisis precoces o tardías y tasas de mortalidad semejantes.**

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína y la carbamazepina tienen efectos negativos en el rendimiento cognitivo, en particular en tareas con componentes motores y de velocidad, que en teoría tendrían una repercusión negativa en el aprendizaje durante la rehabilitación.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el tratamiento con glucocorticoides después de la lesión cerebral no disminuye las crisis convulsivas tardías y de que el tratamiento precoz (menos de 2 días después de la lesión) aumenta la actividad convulsiva.**

**Hay datos científicos de nivel 4 de que el metilfenidato se puede usar con seguridad para tratar los problemas cognitivos y conductuales de los pacientes con lesión cerebral y riesgo de crisis convulsivas postraumáticas porque no aumenta la frecuencia de las crisis.**

**Hay datos científicos de nivel 5 de que se puede utilizar midazolam intramuscular para suprimir las crisis convulsivas agudas.**

---

***El levetiracetam es tan eficaz como la fenitoína para tratar y prevenir las crisis convulsivas en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos después de una LCA.***

---



---

***Los antiepilépticos administrados inmediatamente después de una LCA reducen la incidencia de crisis convulsivas solo en la primera semana.***

---



---

***Los antiepilépticos administrados poco después de una LCA no disminuyen la morbimortalidad a largo plazo ni las crisis convulsivas tardías.***

---



---

***Los antiepilépticos tienen consecuencias negativas en las tareas motoras.***

---



---

***La exposición precoz a los glucocorticoides puede aumentar las crisis convulsivas.***

---



---

***Es posible que el metilfenidato no aumente el riesgo de crisis convulsivas.***

---



---

***El midazolam intramuscular puede ser eficaz para suprimir las crisis convulsivas agudas.***

---

#### **7.1.1. Profilaxis de las crisis convulsivas postraumáticas en niños y adolescentes**

Los traumatismos craneales constituyen una de las causas principales de morbimortalidad en los niños y adolescentes (Young y cols., 2004; Kraus y cols., 1990). Las CCPT contribuyen al daño secundario después del traumatismo craneal y se han observado con frecuencia en niños con lesión cerebral moderada a grave (Annegers y cols., 1980). Los niños y adolescentes difieren de los adultos en cuanto al mecanismo de la lesión y probablemente en

cuanto a la fisiopatología responsable de la aparición de las CCPT. Se ha descrito que los niños y adolescentes reaccionan de forma diferente a los adultos después de una lesión cerebral, sobre todo con una mayor cantidad de edema (Aldrich y cols., 1992). Esto puede influir en la aparición de CCPT porque se ha señalado que el depósito

intracerebral de hemo es un mediador importante en la patogenia de las CCPT precoces y tardías (Willmore, 1990). Como se ha mencionado antes, los antiepilépticos profilácticos han resultado eficaces para disminuir las CCPT en adultos, por lo que conviene investigar su eficacia en la población pediátrica.

## Estudios específicos

**Tabla 8.** Prevención o profilaxis farmacológica de las crisis convulsivas en niños y adolescentes después de una LCA

Autor/ Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Young y cols. (1983) Estados Unidos ECA PEDro = 6 D&B = 23	<b>N = 41</b> Participaron en este estudio pacientes pediátricos con una herida penetrante por misil o un traumatismo craneal cerrado de carácter grave que ingresaron en el hospital en las 24 horas siguientes a la lesión. Se empleó el mismo método de aleatorización que en el estudio de Young y cols. 1983 [1983a].	No hubo diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de niños con crisis convulsivas tardías (>7 días después de la lesión).
Young y cols. (2004) Estados Unidos ECA PEDro = 6 D&B = 19	<b>N = 102</b> Se aleatorizó para recibir fenitoína o placebo en los 60 minutos siguientes a la llegada a un centro de traumatología infantil a pacientes menores de 16 años que sufrieron un traumatismo craneal cerrado agudo con intensas alteraciones de la consciencia, definidas como una puntuación en GCS $\leq 10$ en los pacientes $\geq 4$ años o una puntuación en la Escala del coma infantil (CCS) $\leq 9$ en los pacientes menores de 4 años, y una frecuencia cardíaca $>60$ latidos/minuto. El grupo de fenitoína recibió, en una infusión intravenosa de 20 minutos, una dosis de carga inicial de 18 mg/kg de peso corporal. Se administraron dosis de mantenimiento de 2 mg/kg de peso corporal de fenitoína cada 8 horas durante 48 horas (5 dosis adicionales en total). El grupo de placebo recibió un volumen equivalente de solución de placebo.	Se comparó la incidencia de crisis convulsivas posttraumáticas en un plazo de 48 horas entre los grupos. No hubo diferencias significativas en la incidencia de crisis posttraumáticas precoces entre los grupos en el periodo de observación de 48 horas (fenitoína = 7% frente a placebo = 5%).

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols. 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Identificamos dos ECA que habían investigado la incidencia de CCPT en pacientes pediátricos con LCA tratados de manera profiláctica con fenitoína. En el primer estudio, Young y cols. (1983c) determinaron la incidencia de CCPT tardías en 46 niños tratados de forma profiláctica con fenitoína o placebo en las 24 horas siguientes al inicio de la lesión. Según los autores, la fenitoína fue ineficaz para disminuir la incidencia de crisis tardías en comparación con placebo. En el estudio más reciente, realizado por un grupo distinto de investigadores, Young y cols. evaluaron la eficacia de la fenitoína para disminuir la incidencia de crisis convulsivas precoces en 102 niños y adolescentes (Young y cols., 2004). A semejanza de los resultados de las crisis tardías, estos autores indicaron que la fenitoína no reduce la tasa de crisis precoces.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína no reduce la incidencia de crisis convulsivas precoces en**

**niños y adolescentes. Además, hay también datos científicos de nivel 1, obtenidos en otro estudio, de que la fenitoína es ineficaz para disminuir las crisis tardías en niños y adolescentes.**

---

***La fenitoína no reduce las crisis convulsivas precoces ni tardías en niños y adolescentes después de una LCA.***

---

## 7.2. Tratamiento quirúrgico de las crisis convulsivas posttraumáticas

Yablón y Dostrow (2001) comprobaron el reciente interés en este procedimiento en un subgrupo de pacientes con LCA que experimentaban continuas CCPT a pesar del tratamiento con múltiples antiepilépticos. En este grupo especial de pacientes, el tratamiento quirúrgico puede ser una opción viable.



## Estudios específicos

**Tabla 9.** Tratamiento quirúrgico de las crisis convulsivas postraumáticas

Autor/ Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de D&B	Metodología	Resultado
Marks y cols. (1995) Estados Unidos D&B = 12 Serie de casos	<b>N = 25</b> Pacientes (17 varones: 8 mujeres) con traumatismo craneal (leve a grave) y posteriores crisis convulsivas de una magnitud suficiente para causar pérdida del conocimiento o APT. Los pacientes se sometieron a una resección quirúrgica cuando había concordancia suficiente de los datos preoperatorios (RM, monitorización audiovisual y EEG ictal e interictal, monitorización EEG intracraneal y amobarbital intracarotideo) para identificar el foco convulsivo.	Las crisis convulsivas se localizaron con éxito en 9 pacientes. Estos nueve pacientes se sometieron a extirpación quirúrgica y no presentaban crisis convulsivas 1 año después de la intervención. Los 16 pacientes restantes no tenían una lesión focal en la RM y sus crisis no se localizaron adecuadamente. En los pacientes que mostraron una disminución favorable de las crisis convulsivas tras la extirpación quirúrgica, las lesiones cerebrales estaban limitadas específicamente al hipocampo o la neocorteza.

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

### **Extirpación quirúrgica del foco de las crisis convulsivas postraumáticas**

En algunos estudios se ha descrito una disminución de las crisis convulsivas después de cirugía de resección en un grupo seleccionado de pacientes con EPT (Díaz-Arrastia y cols., 2000; Doyle y cols., 1996). El problema principal que plantea esta estrategia terapéutica es la localización exacta de la región responsable del desarrollo de las crisis, en particular en pacientes con LCA grave, los cuales suelen presentar zonas múltiples y bilaterales de lesión cerebral (Díaz-Arrastia y cols., 2000). Marks y cols. (1995) comunicaron que en una cohorte de 25 pacientes con CCPT, la extirpación quirúrgica del presunto foco responsable de las CCPT disminuyó las crisis convulsivas en menos de la mitad de estos pacientes. En los pacientes que experimentaron una disminución favorable de las crisis convulsivas tras la extirpación quirúrgica, las lesiones cerebrales estaban limitadas específicamente al hipocampo o la neocorteza (Marks y cols., 1995), por lo que la identificación y la extirpación fueron más precisas. Por tanto, la extirpación quirúrgica del foco de las crisis convulsivas postraumáticas es una opción terapéutica viable solo en un subgrupo de pacientes con LCA en los que se puede identificar con exactitud la localización de la lesión cerebral; ello excluye a los pacientes con LCA grave y una localización múltiple y bilateral de la lesión cerebral.

### **Conclusiones**

**Hay datos científicos de nivel 4 de que un subgrupo de pacientes con LCA en los que se puede localizar con exactitud el foco convulsivo se beneficia de la extirpación quirúrgica.**

***La extirpación quirúrgica puede disminuir las crisis convulsivas si se localiza el foco donde se originan.***

## 8. RESUMEN

1. Hay varias características de los pacientes y de la enfermedad que aumentan las probabilidades de experimentar CCPT tardías. Algunas características importantes de los pacientes son el aumento de la edad, el alcoholismo premórbido y los antecedentes familiares. En cuanto a las características de la lesión, los marcadores de mayor gravedad de la lesión, como los traumatismos penetrantes y las fracturas craneales deprimidas, aumentan el riesgo de CCPT tardías. Una crisis convulsiva que se produzca inmediatamente después de la lesión aumenta considerablemente el riesgo de CCPT tardías. Conforme aumenta la gravedad de la lesión cerebral, aumenta también el periodo de riesgo de padecer CCPT en un superviviente.
2. Las crisis convulsivas que se producen más de una semana después de la lesión tienen más posibilidades de reaparecer.
3. Hay datos científicos de nivel 1 de que el levetiracetam es tan seguro y eficaz como la fenitoína para tratar y prevenir las crisis convulsivas en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos después de una LCA.
4. Basándose en el metanálisis y en los resultados de esta revisión, hay datos científicos de nivel 1 de que los antiepilépticos administrados en las primeras 24 horas después de una LCA reducen la incidencia de crisis convulsivas precoces (en la primera semana después de la lesión).
5. Hay datos científicos de nivel 1 de que los antiepilépticos administrados poco después del comienzo de la lesión no disminuyen la mortalidad o el estado vegetativo persistente ni la incidencia de crisis convulsivas tardías (más de 1 semana después de la lesión).

6. Hay datos científicos de nivel 1 de que la profilaxis de las crisis convulsivas con fenitoína o ácido valproico da como resultado incidencias similares de crisis precoces o tardías y tasas de mortalidad semejantes.
  7. Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína y la carbamazepina tienen efectos negativos en el rendimiento cognitivo, en particular en tareas con componentes motores y de velocidad, que en teoría tendrían una repercusión negativa en el aprendizaje durante la rehabilitación.
  8. Hay datos científicos de nivel 2 de que el tratamiento con glucocorticoides después de la lesión cerebral no disminuye las crisis convulsivas tardías y de que el tratamiento precoz (menos de 2 días después de la lesión) aumenta la actividad convulsiva.
  9. Hay datos científicos de nivel 4 de que el metilfenidato se puede usar con seguridad para tratar los problemas cognitivos y conductuales de los pacientes con lesión cerebral y riesgo de crisis convulsivas posttraumáticas porque no aumenta la frecuencia de las crisis.
  10. Hay datos científicos de nivel 5 de que se puede utilizar midazolam intramuscular para suprimir las crisis convulsivas agudas.
  11. Hay datos científicos de nivel 1, procedentes de un estudio, de que la fenitoína no reduce la incidencia de crisis convulsivas precoces en niños y adolescentes. Además, hay también datos científicos de nivel 1, obtenidos en otro estudio, de que la fenitoína es ineficaz para disminuir las crisis tardías en niños y adolescentes.
  12. Hay datos científicos de nivel 4 de que un subgrupo de pacientes con LCA en los que se puede localizar con exactitud el foco convulsivo se beneficia de la extirpación quirúrgica.
- Annegers, J. F., Grabow, J. D., Groover, R. V., Laws, E. R., Jr., Elveback, L. R., & Kurland, L. T. (1980). Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*, 30, 683-689.
  - Annegers, J. F., Hauser, W. A., Coan, S. P., & Rocca, W. A. (1998). A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*, 338, 20-24.
  - Armstrong, K. K., Sahgal, V., Bloch, R., Armstrong, K. J., & Heinemann, A. (1990). Rehabilitation outcomes in patients with posttraumatic epilepsy. *Arch.Phys.Med Rehabil*, 71, 156-160.
  - Ascroft, P. B. (1941). Traumatic epilepsy after gunshot wounds of the head. *Br Med J*, 1, 739-744.
  - Asikainen, I., Kaste, M., & Sarna, S. (1999). Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia*, 40, 584-589.
  - Baker, G. A., Nashef, L., & van Hout, B. A. (1997). Current issues in the management of epilepsy: the impact of frequent seizures on cost of illness, quality of life, and mortality. *Epilepsia*, 38 Suppl 1, S1-S8.
  - Barlow, K. M., Spowart, J. J., & Minns, R. A. (2000). Early posttraumatic seizures in non-accidental head injury: relation to outcome. *Dev.Med Child Neurol.*, 42, 591-594.
  - Binnie, C. D. & Marston, D. (1992). Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia*, 33 Suppl 6, S11-S17.
  - Bontke, C. F., Lehmkuhl, L. D., Englander, J., Mann, N., Ragnarsson, K. T., Zasler, N. D. et al. (1993). Medical complications and associated injuries of persons treated in the traumatic brain injury model systems programs. *J Head Trauma Rehabil*, 8, 34-46.
  - Caveness, W. F. (1963). Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg.*, 20, 570-583.
  - Caveness, W. F. & LISS, H. R. (1961). Incidence of post-traumatic epilepsy. *Epilepsia*, 2, 123-129.
  - Caveness, W. F., Meirowsky, A. M., Rish, B. L., Mohr, J. P., Kistler, J. P., Dillon, J. D. et al. (1979). The nature of posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg.*, 50, 545-553.
  - Cifu, D. X., Kreutzer, J. S., Marwitz, J. H., Miller, M., Hsu, G. M., Seel, R. T. et al. (1999). Etiology and incidence of rehospitalization after traumatic brain injury: a multicenter analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 80, 85-90.
  - Cohen, M. & Groswasser, Z. (1991). Epilepsy in traumatic brain-injured patients. *Epilepsia* 32, s55.

## BIBLIOGRAFÍA

- Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (1998). *Arch.Phys.Med Rehabil*, 79, 594-597.
- Aarts, J. H., Binnie, C. D., Smit, A. M., & Wilkins, A. J. (1984). Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*, 107 (Pt 1), 293-308.
- Aldenkamp, A. P. (1997). Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function. *Epilepsia*, 38 Suppl 1, S52-S55.
- Aldrich, E. F., Eisenberg, H. M., Saydjari, C., Luerssen, T. G., Foulkes, M. A., Jane, J. A. et al. (1992). Diffuse brain swelling in severely head-injured children. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg*, 76, 450-454.
- Annegers, J. F. (1996). The epidemiology of epilepsy. In E.Wyllie (Ed.), *The treatment of epilepsy: principles and practice* (2nd ed., pp. 165-172). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Ref Type: Abstract
- Corkin, S., Sullivan, E. V., & Carr, F. A. (1984). Prognostic factors for life expectancy after penetrating head injury. *Arch Neurol.*, 41, 975-977.
- da Silva, A. M., Nunes, B., Vaz, A. R., & Mendonca, D. (1992). Posttraumatic epilepsy in civilians: clinical and electroencephalographic studies. *Acta Neurochir. Suppl (Wien.)*, 55, 56-63.

- da Silva, A. M., Vaz, A. R., Ribeiro, I., Melo, A. R., Nune, B., & Correia, M. (1990). Controversies in posttraumatic epilepsy. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 50, 48-51.
- De Santis, A., Cappricci, E., & Granata, G. (1979). Early post traumatic seizures in adults. Study of 84 cases. *J Neurosurg Sci.*, 23, 207-210.
- De Santis, A., Sganzerla, E., Spagnoli, D., Bello, L., & Tiberio, F. (1992). Risk factors for late posttraumatic epilepsy. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 55, 64-67.
- Diaz-Arrastia, R., Agostini, M. A., Frol, A. B., Mickey, B., Fleckenstein, J., Bigio, E. et al. (2000). Neurophysiologic and neuroradiologic features of intractable epilepsy after traumatic brain injury in adults. *Arch Neurol.*, 57, 1611-1616.
- Dikmen, S. S., Machamer, J. E., Winn, H. R., Anderson, G. D., & Temkin, N. R. (2000). Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: a randomized trial. *Neurology*, 54, 895-902.
- Dikmen, S. S., Temkin, N. R., Miller, B., Machamer, J., & Winn, H. R. (1991). Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA*, 265, 1271-1277.
- Downs, S. H. & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol.Community Health*, 52, 377-384.
- Doyle, W. K., Devinsky, O., & Perrine, K. (1996). Surgical management of post-traumatic epilepsy who underwent surgical management. *Epilepsia*, 37, 185.
- Eide, P. K. & Tysnes, O. B. (1992). Early and late outcome in head injury patients with radiological evidence of brain damage. *Acta Neurol.Scand.*, 86, 194-198.
- Evans, JH. (1962). Post-traumatic epilepsy. *Neurology*, 12, 665-674.
- Feeney, D. M. & Walker, A. E. (1979). The prediction of posttraumatic epilepsy. A mathematical approach. *Arch.Neurol.*, 36, 8-12.
- Formisano, R., Barba, C., Buzzi, M. G., Newcomb-Fernandez, J., Menniti-Ippolito, F., Zafonte, R. et al. (2007). The impact of prophylactic treatment on post-traumatic epilepsy after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 21, 499-504.
- Glenn, M. B., Wroblewski, B., Parziale, J., Levine, L., Whyte, J., & Rosenthal, M. (1989). Lithium carbonate for aggressive behavior or affective instability in ten brain-injured patients. *Am.J Phys.Med Rehabil*, 68, 221-226.
- Glotzner, F. L., Haubitz, I., Miltner, F., Kapp, G., & Pflughaupt, K. W. (1983). [Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries]. *Neurochirurgia (Stuttg)*, 26, 66-79.
- Grafman, J., Jonas, B., & Salazar, A. (1992). Epilepsy following penetrating head injury to the frontal lobes. In D.Chauvel, A. V. Delgado-Escuela, E. Halgren, & J. Bancaud (Eds.), *Advances in neurology* (Vol 57 ed., pp. 369-378). New York: Raven Press.
- Hahn, Y. S., Fuchs, S., & Flannery, A. M. (1988). Factors influencing posttraumatic seizures in children. *Neurosurgery*, 22, 864-867.
- Haltiner, A. M., Temkin, N. R., & Dikmen, S. S. (1997). Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil*, 78, 835-840.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 32, 429-445.
- Heikkinen, E. R., Ronty, H. S., Tolonen, U., & Pyhtinen, J. (1990). Development of posttraumatic epilepsy. *Stereotact.Funct.Neurosurg.*, 54-55, 25-33.
- Hendrick, E. B. & Harris, L. (1968). Post-traumatic epilepsy in children. *J Trauma*, 8, 547-556.
- Hernandez, T. D. & Naritoku, D. K. (1997). Seizures, epilepsy, and functional recovery after traumatic brain injury: a reappraisal. *Neurology*, 48, 803-806.
- Jennett, B. (1975). *Epilepsy after non-missile head injuries*. (2nd ed.) Chicago: William Heinemann.
- Kalisky, Z., Morrison, D. P., Meyers, C. A., & Von Laufen, A. (1985). Medical problems encountered during rehabilitation of patients with head injury. *Arch.Phys. Med Rehabil*, 66, 25-29.
- Kalsbeek, W. D., McLaurin, R. L., Harris, B. S., III, & Miller, J. D. (1980). The National Head and Spinal Cord Injury Survey: major findings. *J Neurosurg., Suppl*, S19-S31.
- Kollevold, T. (1978). Immediate and early cerebral seizures after head injuries, part III. *J Oslo City Hosp*, 28, 78-86.
- Kollevold, T. (1979). Immediate and early cerebral seizures after head injuries, part IV. *J Oslo City Hosp*, 29, 35-47.
- Kraus, J. F., Rock, A., & Hemyari, P. (1990). Brain injuries among infants, children, adolescents, and young adults. *Am J Dis Child*, 144, 684-691.
- Manaka, S. (1992). Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn.J Psychiatry Neurol.*, 46, 311-315.
- Marks, D. A., Kim, J., Spencer, D. D., & Spencer, S. S. (1995). Seizure localization and pathology following head injury in patients with uncontrolled epilepsy. *Neurology*, 45, 2051-2057.
- McCrory, P. R., Bladin, P. F., & Berkovic, S. F. (1997). Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology, and outcome. *BMJ*, 314, 171-174.
- McQueen, J. K., Blackwood, D. H., Harris, P., Kalbag, R. M., & Johnson, A. L. (1983). Low risk of late post-traumatic seizures following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis. *J Neurol.Neurosurg Psychiatry*, 46, 899-904.
- Moseley, A. M., Herbert, R. D., Sherrington, C., & Maher, C. G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust.J Physiother*, 48, 43-49.

- Murri, L., Arrigo, A., Bonuccelli, U., Rossi, G., & Parenti, G. (1992). Phenobarbital in the prophylaxis of late posttraumatic seizures. *Ital.J Neurol.Sci.*, 13, 755-760.
- Murri, L., Parenti, G., Bonuccelli, U., Lenzi, B., & Del Tacca, M. (1980). Phenobarbital prophylaxis of post traumatic epilepsy. *Ital.J Neurol.Sci.*, 1, 225-230.
- Ng, I., Lim, J., & Wong, H. B. (2004). Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. *Neurosurgery*, 54, 593-597.
- Pagni, C. A. (1990). Posttraumatic epilepsy. Incidence and prophylaxis. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 50, 38-47.
- Pechadre, J. C., Lauxerois, M., Colnet, G., Commun, C., Dimicoli, C., Bonnard, M. et al. (1991). [Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up]. *Presse Med*, 20, 841-845.
- Phillips, G. (1954). Traumatic epilepsy after closed head injury. *J Neurochem.*, 17, 1-10.
- Pohlmann-Eden, B. & Bruckmeir, J. (1997). Predictors and dynamics of posttraumatic epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 95, 257-262.
- Price, D. J. (1980). The efficacy of sodium valproate as the only anticonvulsant administered to neurosurgical patients. In M.J.Parsonage & A. D. S. Caldwell (Eds.), *The palce of sodium valproate in the treatment of epilepsy* (pp. 23-34). London: Academic Press.
- Reynolds, P. S., Gilbert, L., Good, D. C., Knappertz, V. A., Crenshaw, C., Wayne, S. L. et al. (1998). Pneumonia in dysphagic stroke patients: Effect on outcomes and identification of high risk patients. *J Neuro Rehab*, 12, 15-21.
- Rish, B. L. & Caveness, W. F. (1973). Relation of prophylactic medication to the occurrence of early seizures following craniocerebral trauma. *J Neurosurg*, 38, 155-158.
- Rish, B. L., Dillon, J. D., & Weiss, G. H. (1983). Mortality following penetrating craniocerebral injuries. An analysis of the deaths in the Vietnam Head Injury Registry population. *J Neurosurg*, 59, 775-780.
- Salazar, A. M., Jabbari, B., Vance, S. C., Grafman, J., Amin, D., & Dillon, J. D. (1985). Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*, 35, 1406-1414.
- Sazbon, L. & Groswasser, Z. (1990). Outcome in 134 patients with prolonged posttraumatic unawareness. Part 1: Parameters determining late recovery of consciousness. *J Neurosurg.*, 72, 75-80.
- Schierhout, G. & Roberts, I. (2001). Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev.*, CD000173.
- Schwab, K., Grafman, J., Salazar, A. M., & Kraft, J. (1993). Residual impairments and work status 15 years after penetrating head injury: report from the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*, 43, 95-103.
- Servit, Z. & Musil, F. (1981). Prophylactic treatment of posttraumatic epilepsy: results of a long-term follow-up in Czechoslovakia. *Epilepsia*, 22, 315-320.
- Smith, K. R., Jr., Goulding, P. M., Wilderman, D., Goldfader, P. R., Holterman-Hommies, P., & Wei, F. (1994). Neurobehavioral effects of phenytoin and carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study. *Arch Neurol*, 51, 653-660.
- Swanson, S. J., Rao, S. M., Grafman, J., Salazar, A. M., & Kraft, J. (1995). The relationship between seizure subtype and interictal personality. Results from the Vietnam Head Injury Study. *Brain*, 118 ( Pt 1), 91-103.
- Szaflarski, J. P., Sangha, K. S., Lindsell, C. J., & Shutter, L. A. (2010). Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit.Care*, 12, 165-172.
- Tasker, R. C., Coyle, J. T., & Vornov, J. J. (1992). The regional vulnerability to hypoglycemia-induced neurotoxicity in organotypic hippocampal culture: protection by early tetrodotoxin or delayed MK-801. *J Neurosci.*, 12, 4298-4308.
- Temkin, N. R. (2001). Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*, 42, 515-524.
- Temkin, N. R., Dikmen, S. S., Anderson, G. D., Wilensky, A. J., Holmes, M. D., Cohen, W. et al. (1999). Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg.*, 91, 593-600.
- Temkin, N. R., Dikmen, S. S., Wilensky, A. J., Keihm, J., Chabal, S., & Winn, H. R. (1990). A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*, 323, 497-502.
- Temkin, N. R., Dikmen, S. S., & Winn, H. R. (1991). Management of head injury. Posttraumatic seizures. *Neurosurg Clin N Am.*, 2, 425-435.
- Temkin, N. R., Haglund, M. M., & Winn, H. R. (1996). Post-traumatic seizures. In J.R.Youmans (Ed.), *Neurological surgery* (4th ed., pp. 1834-1839). Philadelphia: WB Saunders.
- van Hout, B., Gagnon, D., Souetre, E., Ried, S., Remy, C., Baker, G. et al. (1997). Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom. *Epilepsia*, 38, 1221-1226.
- Vartanian, M. G., Cordon, J. J., Kupina, N. C., Schielke, G. P., Posner, A., Raser, K. J. et al. (1996). Phenytoin pretreatment prevents hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Brain Res.Dev.Brain Res.*, 95, 169-175.
- Walker, A. E. & Blumer, D. (1989). The fate of World War II veterans with posttraumatic seizures. *Arch Neurol.*, 46, 23-26.
- Walker, A. E. & Erculei, F. (1970). Post-traumatic epilepsy 15 years later. *Epilepsia*, 11, 17-26.
- Walker, A. E. & Yablon, S. A. (1959). A follow-up of head injured men of World War II. *J Neurosurg*, 16, 600-610.
- Walker, A. E. & Yablon, S. A. (1961). *A follow-up study of head wound in World War II. Veterans administration medical monograph* Washington DC: US Government Printing Office.

- Watson, N. F., Barber, J. K., Doherty, M. J., Miller, J. W., & Temkin, N. R. (2004). Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? *Epilepsia*, 45, 690-694.
- Weiss, G. H., Feeney, D. M., Caveness, W. F., Dillon, D., Kistler, J. P., Mohr, J. P. et al. (1983). Prognostic factors for the occurrence of posttraumatic epilepsy. *Arch.Neurol.*, 40, 7-10.
- Wiedemayer, H., Triesch, K., Schafer, H., & Stolke, D. (2002). Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance. *Brain Inj*, 16, 323-330.
- Wiederholt, W. C., Melton, L. J., III, Annegers, J. F., Grabow, J. D., Laws, E. R., Jr., & Ilstrup, D. M. (1989). Short-term outcomes of skull fracture: a population-based study of survival and neurologic complications. *Neurology*, 39, 96-102.
- Willmore, L. J. (1990). Post-traumatic epilepsy: cellular mechanisms and implications for treatment. *Epilepsia*, 31 Suppl 3, S67-S73.
- Wohns, R. N. & Wyler, A. R. (1979). Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg*, 51, 507-509.
- Wroblewski, B. A. & Joseph, A. B. (1992). The use of intramuscular midazolam for acute seizure cessation or behavioral emergencies in patients with traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol.*, 15, 44-49.
- Wroblewski, B. A., Leary, J. M., Phelan, A. M., Whyte, J., & Manning, K. (1992). Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry*, 53, 86-89.
- Yablon, S. A. (1993). Posttraumatic seizures. *Arch. Phys.Med Rehabil*, 74, 983-1001.
- Yablon, S. A. & Dostrow, V. G. (2001). Post-traumatic seizures and epilepsy. *Physical Medicine and Rehabilitation: state of the arts reviews*, 15, 301-326.
- Young, B., Rapp, R., Brooks, W. H., Madauss, W., & Norton, J. A. (1979). Posttraumatic epilepsy prophylaxis. *Epilepsia*, 20, 671-681.
- Young, B., Rapp, R. P., Norton, J. A., Haack, D., Tibbs, P. A., & Bean, J. R. (1983a). Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg*, 58, 231-235.
- Young, B., Rapp, R. P., Norton, J. A., Haack, D., Tibbs, P. A., & Bean, J. R. (1983b). Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg*, 58, 236-241.
- Young, B., Rapp, R. P., Norton, J. A., Haack, D., & Walsh, J. W. (1983). Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent post-traumatic seizures in children. *Childs Brain*, 10, 185-192.
- Young, K. D., Okada, P. J., Sokolove, P. E., Palchak, M. J., Panacek, E. A., Baren, J. M. et al. (2004). A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. *Ann.Emerg.Med*, 43, 435-446.

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Definiciones de las crisis convulsivas postraumáticas (1998) .....	4
Tabla 2.	Estudios de los factores de riesgo de las crisis convulsivas postraumáticas tardías (Yablon y Dostrow 2001) ..	5
Tabla 3.	Estudios de la recidiva de las crisis convulsivas postraumáticas .....	6
Tabla 4.	Resumen del inicio y la recidiva de las CCPT .....	6
Tabla 5.	Prevención o profilaxis de las crisis convulsivas .....	8
Tabla 6.	Resumen de los ECA de prevención o profilaxis de las crisis convulsivas .....	13
Tabla 7.	Resumen de los estudios no controlados y no aleatorizados de prevención o profilaxis de las crisis convulsivas .....	13
Tabla 8.	Prevención o profilaxis farmacológica de las crisis convulsivas en niños y adolescentes después de una LCA .....	16
Tabla 9.	Tratamiento quirúrgico de las crisis convulsivas postraumáticas .....	17