

Actualización

Estrategias terapéuticas en epilepsia

Se define epilepsia al cuadro recurrente de al menos dos eventos iciales (convulsivos y/o no convulsivos). No constituyen epilepsia¹ las convulsiones únicas de causa tóxica (alcohol, drogas, etc) metabólica (ej. hiponatremia) o secundaria a compromiso del sistema nervioso central (ej. hemorragia intracraneal).

Históricamente, los cuadros epilépticos se asociaban con un curso de deterioro neurológico progresivo y alta morbimortalidad. Las estrategias terapéuticas fueron inicialmente empíricas con el uso de bromuros y fenobarbital y sólo lograron desarrollarse cuando se fueron comprendiendo algunos mecanismos fisiopatológicos celulares (canales y receptores) y la organización de la red neural.

El pronóstico de las crisis epilépticas varía según el síndrome: desde cuadros autolimitados como la epilepsia benigna de la infancia (EBI) o la epilepsia de curso evolutivo no progresivo (epilepsias idiopáticas), pasando por las epilepsias sintomáticas por enfermedades neurológicas (tumores, metástasis, hemorragias, vasculitis, etc.) y hasta cuadros criptogénicos con epilepsia "catastrófica" como las múltiples y frecuentes crisis diferentes en un mismo paciente del síndrome de Lennox-Gastaut².

Los pacientes epilépticos con pobre respuesta al tratamiento presentan mayor número de internaciones, complicaciones (aspiración, traumatismo, neumonía aspirativa, muerte súbita asociada a epilepsia, etc.) mayor desajuste social y laboral, así como mayor frecuencia de estado de mal epiléptico (con necesidad de asistencia respiratoria mecánica).

Habitualmente, una adecuada historia clínica que incluya la semiología ictal junto con estudios confirmatorios como el electroencefalograma (EEG) y la tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro son suficientes para el diagnóstico. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que requiere un protocolo diagnóstico sistemático, en ocasiones con registro invasivo electrocorticográfico³.

Ocurre frecuentemente un inadecuado diagnóstico sindromático, lo que puede conducir a un tratamiento con pobres resultados, sea por incorrecta elección terapéutica y/o por pseudorefractariedad debido al uso de dosis subterapéuticas. Por lo tanto, debe ponerse énfasis en lograr un adecuado diagnóstico sindromático (etiología, características clínicas y electroencefalográficas, curso evolutivo¹) para determinar el tratamiento de primera línea específico.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de epilepsia varía entre el 0.5 y el 0.8% de la población general. Presenta dos picos de frecuencia: el primer año de vida (enfermedades genéticas, malformaciones del SNC, enfermedades perinatales, etc.) y luego de los 65 años en forma consecutiva a accidentes cerebro vasculares (ACV), tumores o metástasis⁵. Durante la edad escolar y adolescencia el tipo de epilepsia más frecuente es la de causa idiopática (actualmente considerada de base genética) generalmente autolimitada, no progresiva, con status neurológico normal y excelente respuesta terapéutica (EBI, epilepsia mioclónica juvenil, Petit Mal, convulsión tónica clónica del despertar, etc.). Sin embargo, los casos sin diagnóstico etiológico pueden oscilar entre el 55 y el 89%⁵.

Tomando toda la población epiléptica de manera global, la incidencia en los países en vías de desarrollo es de 114 cada 100.000 personas-año (ej. Chile) siendo de 24 a 53 cada 100.000 personas-año en los desarrollados.

El factor de riesgo predominantes en los países desarrollados para el desarrollo de nuevos casos es el ACV, siendo las

infecciones del SNC el principal determinante en las regiones subdesarrolladas (ej. Sudamérica⁶).

BASES CELULARES DE LA EPILEPTOGENESIS

La actividad del foco epileptiforme esta determinada por un fenómeno de excitabilidad facilitada en el que intervienen propiedades celulares y sinápticas. En esta situación las neuronas tienen un comportamiento particular que induce la generación del estado epiléptico: el Desplazamiento Despolarizante Paroxístico⁶ (DDP). Estas neuronas presentan una respuesta eléctrica estereotipada y sincronizada que provoca una salva de potenciales de acción en el pico de despolarización del DDP. Esta secuencia es seguida por la generación de una posthiperpolarización (postH) que limita la duración del DDP (en condiciones habituales) siendo su desaparición el factor más importante para la propagación de la actividad crítica fuera del foco inicial. Tanto en el DDP y postH se ponen de manifiesto cambios en las propiedades intrínsecas de membrana (canales de Na⁺, Ca⁺⁺ y K⁺ sensibles al voltaje) y aferencias sinápticas excitatorias (glutamatérgicas) e inhibitorias (GABAérgicas).

Cuando la actividad sincronizada del foco epiléptico pierde la inhibición circundante se posibilita la propagación de esta actividad reclutando circuitos corticales normales. Esto se debería en que la transmisión GABAérgica es bastante débil en el tejido epiléptico. Intervendrían otros factores como alteraciones crónicas en la estructura dendrítica, densidad de receptores, canales o iones extracelulares, etc.

La actividad paroxística sostenida (epiléptica) induce a la neurona a un estado de aumento de la demanda metabólica y a un aumento en la oferta de glucosa en situación de hipoxemia que induce a la célula a generar ATP a través de la vía anaeróbica con un alto costo metabólico. Este evento, asociado a fenómenos de membrana y enzimáticos (lipasas y quinasas) generados por activación de genes precoces (familia c-fos) puede generar mecanismos apoptóticos y posterior muerte celular.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

La evolución en los conceptos fisiopatológicos y la definición de los diferentes cuadros epilépticos posibilitaron la clasificación de diferentes entidades etiológicas a través de expresiones clínico-evolutivas específicas, electroencefalográficas y resultados de estudios complementarios (diagnóstico por imágenes, estudios metabólicos y genéticos). La clasificación de los cuadros convulsivos de 1981⁷ y, posteriormente, la de síndromes epilépticos de 1989¹ permitieron discriminar tratamientos farmacológicos de primera y segunda línea, así como determinar indicación de tratamientos quirúrgicos resectivos y estimulación del SNC. El próximo desarrollo de una nueva clasificación de las epilepsias⁸ considerando las expresiones genotípicas y fenotípicas permitirá interpretar características moleculares que seguramente facilitará el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas.

El indicador más común de eficacia terapéutica es la disminución en al menos un 50% del número de crisis epilépticas⁹. Otros indicadores de resultado son las escalas de calidad de vida¹⁰, el nivel ocupacional, siendo la medida más significativa de eficacia,



el porcentaje de pacientes libres de crisis¹¹.

Las drogas antiepilépticas (DAE) consideradas de primera línea son: fenobarbital (FB), difenilhidantoina (DFH), carbamacepina (CBZ) y ácido valproico (VAL). A éstas deben agregarse: primidona (PRM) (que se convierte a FB para producir la acción terapéutica) y etosuximida (ETZ) específica para ciertos síndromes como Petit Mal. Estas DAE tienen al menos 30 años de uso clínico (el FB tiene 100 años).

Su mecanismo de acción difiere para cada grupo de DAE¹². Para el FB y PRM la acción más importante (aunque no única) es a través de receptores GABA A con el aumento de tiempo de apertura del canal de Cloro. La DFH y CBZ actúan a través de la estabilización de canales iónicos como el de sodio, mientras que el VAL y la ETZ lo hacen a través de canales de Calcio tipo T (de mayor densidad en Núcleo Intersticial del Tálamo).

El potencial de interacción entre ellos y otros fármacos es importante, sobre todo para las DAE que son metabolizadas por el sistema de Citocromo P450. El índice de reacciones adversas, sobretodo cognitivas, es significativo incluso cuando se mantiene las DAE dentro del rango terapéutico. Estas se expresan como déficits de atención, de memoria, de la velocidad de procesamiento, así como alteraciones del ánimo y del comportamiento¹³.

La incidencia de teratogenia (alteraciones mayores y menores) en las pacientes medicadas con DAE¹⁴ duplica a la de la población general, llegando al 7 - 8%. Éstas son especialmente graves en el caso de VAL (clase D) con una prevalencia de 2% de trastornos en el cierre del tubo neural (meningocele y mielomeningocele) y también son del 1% con el uso de CBZ en politerapia. El uso de monoterapia, la disminución de la dosis de DAE y el suplemento de ácido fólico (3 a 5mg/d) previo a la concepción y durante el primer trimestre disminuyen la incidencia de teratogenia con índices que se acercan a los de la población general. Debe tenerse en cuenta que el mayor índice de división celular neuronal ocurre durante el primer mes, especialmente alrededor del vigésimo día de gestación.

Los cambios del embarazo (ej. hormonales, volumen de distribución y peso corporal) son elementos claves a tenerse en cuenta, siendo incluso necesario ajustar la dosis de DAE según la concentración plasmática de droga libre¹⁵ (no la unida a proteínas). Semanas previas deberá indicarse vitamina K intramuscular debido a la interferencia de la medicación con la síntesis intestinal materna de ésta.

El uso de DAE no suele contraindicar el amamantamiento aunque debe estimarse que el 30 al 60 % de droga libre pasa a la leche materna. La sedación y/o la pérdida de fuerza de succión deberá considerarse como signo de intoxicación en el neonato.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un incremento de reacciones adversas debido a los cambios metabólicos (ej. disminución de la función renal, de las proteínas plasmáticas, de la detoxificación hepática), a las interacciones por polifarmacoterapias y por los efectos cognitivos de estos medicamentos¹⁶.

Las DAE modernas¹⁷ ofrecen un menor índice de reacciones adversas e interacciones aunque sin superar en eficacia a las drogas de primera línea. Sin embargo, ofrecen respuesta a la búsqueda intencional de actuar sobre diferentes sistemas de receptores. Estas son: oxcarbacepina, lamotrigina, felbamato, gabapentin, vigabatrin, levetiracetam, topiramato, tiagabide, etc. Los mecanismos de acción son también diferentes actuando sobre otros sistemas tales como los receptores NMDA o los canales de calcio diferentes al tipo-T. Pese al bajo índice de reacciones adversas algunas son especialmente importantes como la posibilidad de aplasia medular con felbamato o la toxidermia grave en ausencia de ajuste de dosis en el tratamiento combinado de ácido valproico y lamotrigina.

El uso de las nuevas DAE esta generalmente reservado para pacientes que no respondieron a DAE de primera línea. Sin

embargo, el porcentaje de pacientes libres de crisis al agregarse una nueva droga es menor del 10%. El 63 % de los pacientes responde inicialmente a una DAE, agregando una segunda DAE un 13% adicional de los pacientes estará libres de crisis y solo un 4% requerirá tres o más drogas¹⁸ para lograr un adecuado control. La dieta cetogénica puede asociarse, en pacientes refractarios, a una discreta disminución en la frecuencia de crisis¹⁹.

CONSIDERACIONES GENERALES EN LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Penfield y Jasper¹⁸ fueron pioneros en la resección funcional de los focos epilépticos, estableciendo los límites de la resección con monitoreo intraquirúrgico de EEG directamente sobre la corteza cerebral. Sin embargo, en la última década fueron estandarizados los procedimientos y los criterios de selección de los candidatos a la cirugía²¹.

El concepto fisiopatológico que fundamenta el tratamiento quirúrgico de ciertas epilepsias refractarias fue desarrollado por Luders y determina que existe una organización específica del foco epiléptico con valor jerárquico funcional de las diferentes áreas que se activan durante una crisis epiléptica²². Este investigador define cinco zonas que se superponen de manera variable en cada paciente generando las diferentes expresiones del foco: en primer lugar, la zona sintomática, al activarse, genera los síntomas propios de la crisis del paciente siendo la primera en objetivarse con el análisis Video-EEG; en segundo lugar, la zona irritativa, que genera la actividad intercrítica y, en tercer lugar, la zona de inicio ictal que puede ser demostrada objetivamente como la del inicio de la crisis. Se considera lesión epileptogénica a la alteración estructural que genera la crisis (región adyacente o parte misma del foco epiléptico) y zona de déficit funcional a la región que intercríticamente presenta disfunción provocada por acción de la lesión estructural o por alteraciones sinápticas, metabólicas o de la red neuronal propias del foco epileptógeno. Finalmente la zona epileptogénica es el área cortical que es capaz de generar crisis epilépticas y que su resección es indispensable para que el paciente esté libre de crisis. La determinación de los límites y la localización de la misma es el objetivo primario en la evaluación prequirúrgica. Para ello es imprescindible una evaluación neurológica profunda (estudios por imágenes y electrofisiológicos) que responda las hipótesis diagnósticas del caso y permita definir una conducta que ofrezca la máxima seguridad al paciente.

De los pacientes con epilepsia refractaria consecutiva a lesiones cerebrales estructurales, el 52% suprime las crisis luego de la resección de éstas. No obstante, este índice de remisión se amplía hasta el 79 %²³ con cirugía funcional (resección de la lesión más resección del foco funcional epiléptico) pudiendo monitorearse áreas elocuentes para evitar ser dañadas.

La selección de candidatos a cirugía se basa en criterios de refractariedad²⁴ (falta de respuesta terapéutica a al menos dos DAE a dosis tóxicas mínimas), seguimiento mínimo con DAE durante dos años y determinados síndromes o crisis epilépticas²⁵.

El procedimiento con mayor rédito terapéutico es la resección del hipocampo, las estructuras parahipocámpales y de polo del lóbulo temporal (lobectomía temporal anterior estándar). Esta indicado en síndrome de esclerosis de hipocampo (la causa más frecuente de epilepsia parcial compleja en el adulto) o en situaciones como tumores, gliosis o trastornos de la organización cortical (displasias), etc. La eliminación de las crisis ocurre en el 70% de los pacientes adecuadamente seleccionados, con una significativa disminución en la frecuencia de crisis (mayor del 90 %)



en otro 10% de los casos^{26, 27}. En un estudio controlado y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de la cirugía para epilepsia del lóbulo temporal fueron comparados los resultados entre un grupo de pacientes operados (n=40) y otro en tratamiento farmacológico (n=40). Este trabajo encontró que el 58% de los pacientes operados estuvo libre de crisis al año de la cirugía versus sólo el 8% del grupo tratado con DAE (p<0.001), con significativo aumento en la calidad de vida en el grupo quirúrgico²⁸ (p<0.001).

La cirugía de epilepsia en otros lóbulos (epilepsia extra-temporal) plantea un protocolo diagnóstico con monitoreo invasivo EEG intra o extraquirúrgico (debido a proyecciones difusas con posibilidad de falsa regionalización del foco epileptico) y evaluación funcional invasiva cortical de áreas elocuentes para preservar diversas funciones corticales (potencial evocado motor sobre corteza o estimulación directa de áreas de lenguaje). El índice de remisión de crisis en cirugía para estas localizaciones es de aproximadamente de 45 a 66.6 %²⁷.

Existen también tratamientos de rescate para cuadros epilépticos catastróficos (múltiples crisis diarias asociadas a frecuentes traumatismos severos, retraso psicomotor severo y alta morbi/mortalidad) tales como callosotomías²⁹ y hemisferectomías³⁰ funcionales o anatómicas.

Otro tratamiento desarrollado en la última década es la estimulación del nervio vago a través del uso de un marcapaso implantable que puede programarse a una frecuencia fija o a demanda. Los electrodos del estimulador se colocan en el cuello sobre el nervio vago izquierdo. Esta técnica es bien tolerada y en estudios controlados aleatorizados aproximadamente el 30% de los pacientes reduce su frecuencia de crisis mas del 50% a diferencia del 5% de reducción en el grupo control (estimulación subterapéutica)³¹. Actualmente el desarrollo protocolos de estimulación crónica en Tálamo y núcleos Subtalámicos³¹ amplían la perspectiva de nuevas terapias funcionales.

CONCLUSIONES

El desarrollo de las neurociencias y de las posibilidades terapéuticas han modificado el pronóstico de los pacientes epilépticos. El manejo terapéutico, específicamente en los pacientes que presentan cuadros refractarios, se recomienda sea realizado en centros especializados².

Dr. Guillermo L. Zanniello [Jefe Sección del Centro de Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires]

Bibliografía

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
2. Devinsky O. Patients with refractory epilepsy. *N Engl J Med* 1999;340(20):1565-1570.
3. Recommended guidelines for diagnosis and treatment in specialized epilepsy centers. *Epilepsia* 1990; 31:Suppl1:S1-S2.
4. Hauser W, Hesdoffer DC. Incidence and prevalence. *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. New York. Demos, 1993:1-5.
5. Hauser W. Incidence and Prevalence. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Engel Jr and Pedley TA. Philadelphia, 1997.
6. Kandel E.R., Schwartz J.H. and Jessell T.M. En: *Principles of Neural Science*, IVth Edition, edit McGraw-Hill:2000:910-935.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
8. Engel J. II Congreso Latino-Americano de Epilepsia 2002, Foz de Iguazu, Brasil.
9. Arrastia RD, Agostini, M; Van Ness, P. Treatment strategies for epilepsy. *JAMA*. 2002;287(22):2917-2920.
10. Devinsky O, Cramer JA. Assessing quality of life in epilepsy: development of a new inventory. *Epilepsia* 1993;34: Suppl4:S1-S44.
11. Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York, Raven Press, 1987:553-571.
12. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995;45:Suppl 2:S12-S16.
13. Meador JK, Gilliam FG y col. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2001;2:SS1-SS17.
14. Holmes LB, Harvey EA y col. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344:1132-1138.
15. Yerby M; Collins SD. Pregnancy and the Mother. In: *Epilepsy a comprehensive textbook* (vol.II). Engel J, Pedley TA (edit) New York, Raven Press, 1998: 2027-2038.
16. Dodrill CB. Cognitive and adjustmental consequences of seizures and antiepileptic drugs in the elderly. En: *Seizures and epilepsy in the elderly*. Boston Mas, 1997:170-190.
17. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583-1590.
18. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-319.
19. Vining EPG. Ketogenic diet. En: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1339-1344.
20. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and functional anatomy of the human brain*, 1era edicion, Editores Penfield W & Jasper H., Boston 1954.
21. National Institutes of Health Consensus Conference: Surgery for epilepsy. *JAMA* 1990;264:729-733.
22. Carreño M., Luder H. *Epilepsy Surgery*, 2da edicion, editores Luders & Comair, Edition, Philadelphia, 2001: 185-199.
23. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J Y COL. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: Mapping, resection strategies and seizure outcome. *Epilepsia* 32:179, 1991.
24. Palmieri A. Medical and surgical strategies for epilepsy care. *Epilepsia*, vol 41, Suppl 4, 2000: S10-S17.
25. Engels J. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1999;56:1338-41.
26. Sperling MR, O'Connor MJ y col. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA*. 1996;276:470-475.
27. Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med*. 1996;334:647-652.
28. Wiebe S; Blume W y col. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
29. Roberts D, Siegel A. Corpus callosotomy. In: *Epilepsy Surgery* 2da edicion, editores Luders & Comair, Philadelphia 2001: 747-756.
30. Comair YG. The Transsylvian Functional Hemisferectomy: Patients selection and results. In: *Epilepsy Surgery* 2da edicion, editores Luders & Comair, Philadelphia 2001:699-704.
31. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in epilepsy. In: *Epilepsy Surgery* 2da edicion, editores Luders & Comair, Philadelphia 2001:821-828.

