

Cirugía De La Epilepsia Farmocorresistente. Revisión multidisciplinaria

Parte 1: Introducción

Carlos Valencia Calderón¹, Mercedes Falip Centellas²

1. Servicio de Neurocirugía
 2. Servicio de Neurología Hospital Universitario de Bellvitge Barcelona, España
-

Concepto de epilepsia

Crisis epiléptica es la manifestación clínica de la hiperactividad paroxística de un grupo de neuronas cerebrales. Puede manifestarse por una modificación brusca del estado de conciencia, por fenómenos motores y/o sensitivo-sensoriales inapropiados, o por una alteración de la respuesta del individuo a su entorno. Epilepsia es la condición en que las crisis, así definidas, tienden a repetirse crónicamente. También se ha definido la epilepsia como aquella condición en la que los individuos experimentan episodios de cambios paroxísticos en la conducta debido a anomalías en la actividad eléctrica del cerebro.¹

Fisiopatología

Foco epileptogénico: El área de neuronas eléctricamente activas e independientes de la corteza cerebral que originan el foco ictal, estable e identificable en los registros EEG convencionales, se denomina foco epileptógeno o zona epileptógena. Las características eléctricas, las modificaciones del flujo sanguíneo y el metabolismo de este foco en periodos interictal e ictal, sirven de elementos de orientación topográfica para delimitarlo. La definición de la zona cortical que debe ser resecada depende directamente de esta información. En el periodo interictal, las puntas son la expresión electrofisiológica más directa de la hiperexcitabilidad de origen epiléptico. Corresponden a una disfunción neuronal específica del proceso epiléptico, que se define como la suma de varias ondas de despolarización paroxísticas. Su extensión cortical es variable y está influenciada por diversos factores. Las puntas están evidentemente presentes en el foco epiléptico, pero también a menudo a distancia de éste. Persisten a veces después de la exéresis del foco aún si las crisis han desaparecido. Su significado es por consiguiente complejo y discutido, por lo que no permiten por sí solas definir de manera precisa el foco epiléptico. La crisis corresponde a una descarga paroxística e hipersincrónica que se origina a nivel de una zona cortical más o menos extensa y que se puede propagar. El área donde se originan las crisis define el foco epileptogénico.²

El flujo sanguíneo cerebral disminuye en el período interictal en el área en donde se encuentra el foco epiléptico. Pero esta zona de hipoperfusión habitualmente se extiende a una parte del encéfalo más grande que la que corresponde al sitio de origen de las descargas eléctricas. En el periodo ictal existe un aumento considerable del gasto sanguíneo y la zona de hiperflujo se superpone con la zona que da origen a la descarga eléctrica.^{2,3}

Las epilepsias parciales tienen frecuentemente una causa orgánica específica: displasias corticales, tumores de lento crecimiento y de bajo grado de malignidad como, hamartomas u oligodendrogliomas. Estas lesiones son epileptógenas, pero la descarga eléctrica puede provenir de la corteza cerebral aledaña y/o de la lesión misma. Por ejemplo, los cavernomas supratentoriales causan epilepsia hasta en el 58% de los casos y generalmente las crisis tienden hacia la refractariedad. Lo mismo suele acontecer con las displasias corticales, en ocasiones la actividad eléctrica anormal proviene de la lesión, en otras del tejido perilesional y en otras de áreas mixtas. Sin embargo, en los casos de patología dual, es decir, la persistencia de dos lesiones epileptogénicas, generalmente esclerosis hipocámpal con otra lesión que puede ser extratemporal, ipsilateral o contralateral, el éxito quirúrgico dependerá de la resección de ambas lesiones.

Es conveniente mencionar que el epileptólogo debe de tener la sagacidad de diagnosticar aquellos síndromes o epilepsias malignas con objeto de evitar deterioro neurológico causado por la severidad de las crisis al inducir la liberación de factores derivados del cerebro, aumento de neurotransmisores excitotóxicos, disminución de neurotransmisores inhibitorios y radicales libres que son responsables de la inducción de apoptosis (muerte celular programada) y necrosis. Así mismo, debe evitarse el fenómeno de epileptogénesis secundaria, es decir la aparición de focos secundarios.

Tabla 1. Definiciones de epilepsia intratable	
Subcomisión de la liga internacional contra la epilepsia (8)	Fracaso terapéutico de dos o tres fármacos antiepilépticos apropiados, intolerables efectos secundarios a las crisis o a los fármacos antiepilépticos.
Connecticut (9)	Fracaso de más de dos fármacos antiepilépticos apropiados de primera línea, con un promedio de más de dos crisis mensuales en 18 meses y sin periodos mayores de tres meses consecutivos libres de crisis
Holland (10)	Imposibilidad de alcanzar más de tres meses libres de crisis y persistencia de EEG epileptiforme a los seis meses del diagnóstico

Enfoque terapéutico de la epilepsia

El tratamiento inicial de todo paciente con epilepsia se realiza con los llamados fármacos antiepilépticos (FAEs) mayores utilizados en monoterapia: carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, primidona y fenobarbital. Las dosis utilizadas deben ser aumentadas paulatinamente hasta el control de las crisis. Al menos deben ensayarse dos fármacos en monoterapia antes de añadir un segundo fármaco. La duración de los ensayos dependerá de la frecuencia basal de las crisis de cada paciente.⁴

En general, se considera que la epilepsia se controla adecuadamente con FAEs en el 80% de los pacientes. El 20% de los pacientes con crisis que no se controlan con monoterapia lo hacen con dos fármacos. Las ventajas de la politerapia con respecto a la monoterapia son muy limitadas.

La asociación de fármacos antiepilépticos puede ocasionar interacciones farmacológicas entre ellos, cambios en el metabolismo y en los niveles plasmáticos, aumento de los efectos secundarios y peor cumplimiento por parte del paciente, todo lo cual puede contribuir a que las crisis empeoren. Este último grupo de pacientes sufre crisis repetidas y presenta los peligros intrínsecos de lesiones físicas, el deterioro funcional cerebral principalmente en niños, así como el aislamiento social y la baja autoestima que habitualmente conlleva la enfermedad no controlada. Esto se considera epilepsia farmacorresistente.⁵ Concepto de epilepsia farmacorresistente o refractaria a antiepilépticos.

No existe una definición consensuada ni unos criterios aceptados globalmente de epilepsia farmacorresistente, ya que no se puede establecer el momento en el que una epilepsia pasa de ser potencialmente tratable a ser considerada refractaria a los FAEs. Una definición consideraría como farmacorresistente aquella epilepsia que presenta un control insatisfactorio de las crisis, con el empleo de los FAEs en monoterapia o en combinación, con dosis que no ocasionen efectos secundarios incapacitantes siendo administrados mediante ensayos terapéuticos correctos. La definición de epilepsia farmacorresistente debe permitir adoptar criterios de derivación de los pacientes a unidades especializadas de valoración prequirúrgica.⁵

Características de la epilepsia farmacorresistente

Se pueden sintetizar en las siguientes (tabla 1)⁶

1) Control insatisfactorio de las crisis: el tratamiento médico no logra reducir la frecuencia o la gravedad de las crisis, de acuerdo a criterios de calidad de vida del paciente (depende de la frecuencia, tipo, momento de aparición y consecuencias de las crisis, y de otros factores profesionales, sociales y psicológicos).

2) Presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAEs: la consideración de efecto secundario incapacitante depende de las características del paciente. En general, se trata de efectos secundarios neurotóxicos dosis-dependiente como alteraciones cognitivas, ataxia, somnolencia, mareo, alteraciones visuales y alteraciones motoras, y de otros como hirsutismo, aumento de peso, hipertrofia gingival, pérdida de cabello, disminución de la libido, impotencia.

3) Persistencia de crisis epilépticas a pesar de ensayos terapéuticos adecuados con FAEs: antes de considerar un FAE ineficaz hay que tener en cuenta:

- Los fármacos utilizados deben ser los óptimos para el tipo de síndrome epiléptico.
- Deben ser administrados a la dosis máxima tolerada (dosis más alta que el paciente puede tolerar sin presentar efectos secundarios dosis-dependiente importantes, independientemente de los niveles plasmáticos terapéuticos o tóxicos).
- La duración del tratamiento ha de ser suficiente para asegurar su ineficacia. Dicha duración depende de la frecuencia basal de las crisis.

Enfoque terapéutico de la epilepsia refractaria No existe consenso sobre lo que constituye un adecuado ensayo terapéutico con FAEs.

Para considerar una epilepsia como intratable, suele considerarse como mínimo imprescindible una falta de efectividad de dos tratamientos en monoterapia y de uno en terapia combinada.

Actualmente existen nuevos fármacos, como la lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam, oxcarbacepina, pregabalina, zonisamida, lacosamida, cuyo uso aún no está bien establecido. En una proporción de pacientes con epilepsia intratable se han obtenido resultados aceptables utilizados en monoterapia. Sin embargo, no hay evidencia de que los nuevos FAEs incrementen el porcentaje de pacientes libres de crisis.

En general, se admite un período mínimo de dos años de tratamiento médico adecuado antes de catalogar una epilepsia como farmacorresistente, aunque no existe un consenso claro. La Reunión de Consenso convocada en 1990 por los National Institutes of Health (NIH, 1990) redujo este período mínimo a nueve meses. En determinados síndromes cada vez mejor definidos, con alta probabilidad de ser farmacorresistentes y alta eficacia de la cirugía, este tiempo debería ser incluso menor.^{5,6,7}

El diagnóstico del tipo de crisis y su respectiva frecuencia pueden ser difíciles de definir, requiriendo monitoreo con video-EEG para estudiar al mismo tiempo el aspecto clínico de las crisis y su traducción electroencefalográfica. El diagnóstico semiológico debe estar bien definido y la epilepsia correctamente clasificada (ver: www.neurology.org/cgi/collection/epilepsy_semiology); ciertos medicamentos antiepilépticos tienen gran especificidad: una mala elección farmacológica (o interacciones medicamentosas) puede ser responsable de una pseudoresistencia al tratamiento. Es necesario cerciorarse que los tratamientos que han “fracasado” se llevaron correctamente, un seguimiento inadecuado de las prescripciones médicas es práctica frecuente entre los pacientes epilépticos, al igual que en otras enfermedades crónicas.^{8,9,10}

Bibliografía

1. Chang, BS, Lowenstein, DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349:1257.
2. Rho, JM, Stafstrom, CE. Neurophysiology of epilepsy. In: *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 4th ed, Swaiman, KF, Ashwal, S, Ferreiro, DM (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia 2006. p.991.
3. Avanzini, G, Franceschetti, S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003; 2:33.
4. Rogawski, MA, Löscher, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:553.
5. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia 2008. Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. 2008.
6. Berg, AT, Kelly, MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47:431.
7. Eksioğlu Y, Riviello JJ. Intractable epilepsy in children and selection of surgical candidates. In: *Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment*. Çataltepe O, Jallo GI (eds), Thieme Medical Publishers, New York 2010, p. 1.
8. Cross JH, Jayakar P, Nordii D, et al. International League Against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006;47(6):952-59.
9. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006;60(1):73-9.
10. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57(12):2259-64.