

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 24 N° 6 / NOVIEMBRE 2013

TEMA CENTRAL: EPILEPSIAS HOY

- REALIDAD actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica
- ASPECTOS Genéticos das epilepsias: uma visão atual
- ASPECTOS Genéticos de las epilepsias: una visión actualizada
- SÍNDROMES Epilépticos en niños y adolescentes
- EPILEPSIA y mujer
- ESTADO epiléptico, consideraciones sobre manejo y tratamiento
- ESTADO epiléptico del adulto
- APOORTE de los distintos métodos electroencefalográficos (EEG) al diagnóstico de las epilepsias
- ESTRATEGIAS para mejorar la visualización de lesiones en pacientes con Epilepsia Refractaria
- ROL del PET/CT en epilepsia
- TRASTORNOS psiquiátricos en los pacientes con epilepsia
- NEUROPSICOLOGÍA en epilepsia
- ¿QUÉ aportan los nuevos fármacos antiepilépticos?
- USO de fármacos antiepilépticos genéricos en el tratamiento de la epilepsia: ventajas, limitaciones y regulaciones
- CANDIDATOS a Cirugía de la Epilepsia: quienes y cómo
- CONSIDERACIONES quirúrgicas propias de la epilepsia en niños
- MEDIDAS de autocuidado en el paciente con epilepsia
- CONSIDERACIONES éticas en Epilepsia

REVISIÓN COCHRANE

- FÁRMACOS antiepilépticos para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea
- ESTRATEGIAS para mejorar el cumplimiento de la farmacoterapia antiepiléptica en los pacientes con epilepsia
- ANTIEPILÉPTICOS para el tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales

OTROS TEMAS

- ORTODONCIA en adultos

VIÑETA HISTÓRICA

- Epilepsia en dos Genios de la Literatura Universal
- PORTADA: "Extracción de la piedra de la locura" El Bosco



Vivir más

ISSN: 0716-8640



ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 24 n° 6 / Noviembre 2013

EDITOR GENERAL

Dr. Jaime Arriagada S.

EDITOR EJECUTIVO

EU. Magdalena Castro C.

EDITOR INVITADO

Dr. Manuel Campos P.

COMITÉ EDITORIAL

CLÍNICA LAS CONDES

Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)

Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)

Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)

Dr. Carlos Manterola D. (Universidad de la Frontera, Temuco)

Dr. Luis Michea A. (Facultad de Medicina, Universidad de Chile)

Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)

Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)

Dr. Juan C. Troncoso (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

REPRESENTANTE LEGAL

Gonzalo Grebe N.

COLABORACIÓN

Sonia Salas L.

VENTAS PUBLICIDAD

Vida Antezana U.

Fono: (56-2) 610 32 54

Lo Fontecilla 441

Fono: 610 32 55

Fax: (56-2) 610 32 59

E-mail: da@clc.cl

Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>

Santiago-Chile

PRODUCCIÓN

Sánchez y Barceló, Periodismo y Comunicaciones

Edición: Ana María Baraona C.

Diseño: Françoise Lopépe U. y Macarena Márquez A.

Fono: (56-2) 756 39 00

www.sanchezybarcelo.cl

IMPRESIÓN: Morgan.

PORTADA: "Extracción de la piedra de la locura" El Bosco

DIRECCIÓN ACADÉMICA
Clínica Las Condes

TEMA CENTRAL: EPILEPSIAS HOY

EDITORIAL

...890/890

- REALIDAD actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica - Dr. Manuel Campos P. y cols. ...891/902
- ASPECTOS Genéticos das epilepsias: uma visão atual - Iscia Lopes-Cendes, M.D., Ph.D. y col. ...903/908
- ASPECTOS Genéticos de las epilepsias: una visión actualizada - Iscia Lopes-Cendes, M.D., Ph.D. y col. ...909/914
- SÍNDROMES Epilépticos en niños y adolescentes - Dra. Isabel Margarita López S. y cols. ...915/927
- EPILEPSIA y mujer - Dra. Andrea Contreras S. y col. ...928/937
- ESTADO epiléptico, consideraciones sobre manejo y tratamiento - Dra. Francesca Solarí B. ...938/945
- ESTADO epiléptico del adulto - Dr. Jaime Godoy F. y col. ...947/952
- APORTE de los distintos métodos electroencefalográficos (EEG) al diagnóstico de las epilepsias - Dra. Loreto Ríos P. y col. ...953/957
- ESTRATEGIAS para mejorar la visualización de lesiones en pacientes con Epilepsia Refractaria - Dr. Marcelo Gálvez M. y cols. ...958/972
- ROL del PET/CT en epilepsia - Dr. David Ladrón de Guevara ...973/977
- TRASTORNOS psiquiátricos en los pacientes con epilepsia - Dra. Vania Krauskopf P. y col. ...979/985
- NEUROPSICOLOGÍA en epilepsia - Ps. Carolina Pérez J. y col. ...987/994
- ¿QUÉ aportan los nuevos fármacos antiepilépticos?- Dr. Jaime Parra ...995/1003
- USO de fármacos antiepilépticos genéricos en el tratamiento de la epilepsia: ventajas, limitaciones y regulaciones - Dra. Elza Marcia Yacubian ...1004/1009
- CANDIDATOS a Cirugía de la Epilepsia: quienes y cómo - Dr. Juan C. Bulacio y col. ...1011/1017
- CONSIDERACIONES quirúrgicas propias de la epilepsia en niños - Dr. Manuel Campos P. y col. ...1019/1026
- MEDIDAS de autocuidado en el paciente con epilepsia - E.U. Loreto Olate R. ...1027/1033
- CONSIDERACIONES éticas en Epilepsia - Dr. Fernando Novoa S. y col. ...1034/1037

REVISIÓN COCHRANE

- FÁRMACOS antiepilépticos para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea ...1038/1039
- ESTRATEGIAS para mejorar el cumplimiento de la farmacoterapia antiepiléptica en los pacientes con epilepsia ...1040/1041
- ANTIÉPILEPTICOS para el tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales ...1042/1043

OTROS TEMAS

- ORTODONCIA en adultos - Dra. M Ester Hidalgo B. y cols. ...1044/1051

VIÑETA HISTÓRICA

- EPILEPSIA en dos Genios de la Literatura Universal - Dr. Marcelo Miranda C. ...1052/1053
- COMENTARIO PORTADA: "Extracción de la piedra de la Locura" El Bosco. ...1054/1055

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

...1056/1056

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico. Distribución Gratuita. Prohibida su venta.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

EDITORIAL

DR. MANUEL CAMPOS P.

Editor invitado

Las epilepsias, con sus distintos síndromes y tipos de crisis, afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Por lo tanto, realizar su correcto diagnóstico y tratamiento se hace fundamental, no solo para los médicos especialistas, sino también para los médicos de atención primaria, quienes en muchas ocasiones son los encargados de realizar el diagnóstico y además llevar el control de los pacientes.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha puesto a las Epilepsias como prioridad para toda Las Américas, a través de su **“Estrategia y Plan de acción sobre la Epilepsia”**, para mejorar el tratamiento integral de las personas que sufren algún tipo de epilepsia. Por otra parte la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y el Bureau para la Epilepsia (IBE), apoyan la iniciativa de la OPS y tiene la campaña mundial **“Sacar a las Epilepsias fuera de las Sombras”**, para romper todos los estigmas que aún lamentablemente en el siglo XXI se asocian a esta condición.

En Chile afortunadamente las “epilepsias no refractarias” en niños y adultos están incluidas en las enfermedades con “Garantías Explícitas en Salud (GES)”, lo que garantiza la atención, exámenes y fármacos, pero las epilepsias fármaco resistentes aún no están incluidas y son un reto para todo médico.

Esta revista analiza la última información en epilepsias, tanto en niños, como en adultos, de modo de dar una visión integral, desde su prevalencia, diagnóstico (clínico, genético, EEG e imágenes), hasta su tratamiento, sea este farmacológico o quirúrgico.

El gran objetivo de esta revista es que sea un material de actualización y ayuda para el médico no especialista, en el diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia. Este número busca ser de utilidad para los médicos de atención primaria, que pueden recibir casos, donde las alternativas van desde sospechar el diagnóstico, corroborarlo con ayuda de los especialistas, hasta controlar el correcto tratamiento de la condición. Lo que incluye el manejo de los fármacos antiepilépticos, sus efectos secundarios y la educación al paciente o a sus padres en caso de los niños, factores relevantes en el éxito de éste.

Agradecemos a todos los académicos nacionales y extranjeros por colaborarnos desinteresadamente con su excelente trabajo y conocimientos en la elaboración de esta revista.

Agradezco especialmente a las Dras. Larisa Fabres e Isabel López, por su enorme colaboración al éxito de este número de Revista Médica de Clínica Las Condes.

REALIDAD ACTUAL DE LAS EPILEPSIAS EN CHILE Y LATINOAMÉRICA

EPILEPSY IN CHILE AND LATIN AMERICA: STATE OF THE ART

DR. MANUEL CAMPOS P. (1), DR. EDUARDO BARRAGÁN P. (2), DRA. LILIAN CUADRA O. (3)

1. Director, Centro Avanzado de Epilepsias y Jefe Departamento de Neurocirugía. Clínica Las Condes. Profesor agregado, Universidad de Chile.
2. Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México.
3. Neuróloga Infantil. Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo y Hospital Sotero del Río. Encargada Programa Epilepsia. Ministerio de Salud Santiago, Chile.

Email: mcampos@clc.cl

RESUMEN

Las epilepsias afectan en Latinoamérica (LA) entre 2.886.000 a 4.617.000 personas, pero solo una minoría tiene acceso a diagnóstico y tratamiento adecuados. Debido a que gran parte de la población depende de los servicios públicos de salud, los países tienen una baja inversión "per capita" en salud en general y en epilepsias en particular. Sin embargo esta realidad puede cambiar, ya que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en septiembre de 2011 aprobó la "Estrategia y Plan de acción sobre la Epilepsia" para las Américas. Este tiene por objetivo que los gobiernos, apoyen la formación de programas nacionales y legislaciones en epilepsia, y los países que ya los tengan las puedan perfeccionar, además de acciones que lleven a mejorar la calidad de vida de los pacientes, permitiendo una integración social plena y romper el estigma asociado a las epilepsias. Este texto analiza la realidad en LA con acento en Chile.

Palabras clave: Epilepsia en Latinoamérica, tratamiento de la epilepsia, fármacos anti epilépticos, costos en epilepsia.

SUMMARY

In Latin America (LA) there are between 2.886.000 to 4.617.000 people with epilepsy, many of them without optimum treatment or simply with no access to treatment, because they depend on the national health system, where usually there is a low investment in health and specifically in epilepsy. Fortunately, this reality could change because in September 2011 the Pan American Health Organization

(PAHO) approved the "Strategy and Plan of Action for Epilepsy" for the Americas. This plan of action's aim is that the governments support the creation of national programs and legislations about epilepsy, and improve those that already exist. In addition to actions that allow them to improve their all round quality of life, so that they can be socially integrated and break down the associated stigma that comes with a diagnosis of epilepsy. This text shows the reality of the epilepsy in LA and Chile.

Key words: Epilepsy in Latin America, Epilepsy treatment, antiepileptic drugs, epilepsy cost.

INTRODUCCIÓN

La realidad de las epilepsias en Latinoamérica (LA) presenta una gran variabilidad, tanto de país en país, como dentro de una misma nación. Esto se debe a la gran diversidad geográfica, cultural y económica en la región, así como a las diferencias en los planes gubernamentales de salud, los costos de los fármacos anti-epilépticos (FAEs), el acceso a atención médica, incluida la posibilidad de evaluación por especialistas, etc. Además, la estigmatización que rodea a las personas con epilepsia es un obstáculo para el ejercicio de sus derechos humanos e integración social.

Afortunadamente esta realidad puede cambiar, ya que en septiembre de 2011 la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su 51° asamblea anual aprobó la "**Estrategia y Plan de acción sobre la Epilepsia**" para las Américas (1), que cuenta con el apoyo de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y el Bureau Internacional para Epi-

lepsia (IBE). Este plan de acción tiene por objetivo que cada gobierno, a través de su Ministerio de Salud, con el respaldo de la OPS, ILAE e IBE de los respectivos países, apoyen la formación de programas nacionales y legislaciones en epilepsia, donde los países que ya los tengan, los puedan perfeccionar. Lo anterior tiene por objetivo garantizar a todos los pacientes con epilepsia el acceso a atención médica integral y, a lo menos, a los cuatro fármacos anti-epilépticos básicos (ácido valproico, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital), además de acciones que lleven a mejorar su calidad de vida en forma integral, permitiendo una integración social plena y romper el estigma asociado al diagnóstico de epilepsia. Este desafío ya está en marcha, y es un deber de todas las personas involucradas en el manejo de las personas con epilepsia apoyar las iniciativas del plan estratégico, especialmente frente a las autoridades de salud de los distintos gobiernos en LA.

En este texto se analizarán los distintos factores que están involucrados en las epilepsias en Latinoamérica, de modo de dar una visión global de la región y señalar eventuales caminos de solución.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Latinoamérica comprende a 19 países, con una población estimada al 2012 de 577.200.000 habitantes (2). La prevalencia de epilepsia en LA varía desde mínimo de 3,4 por 1000 habitantes en Cuba (3) a un máximo de 57 por 1000 habitantes en un grupo indígena específico en Panamá (4), seguido de 22,7 por 1000 habitantes en un grupo rural de Colombia (5) (Tabla 1), en Rochester (EE.UU.) la prevalencia es entre 4 a 8 por 1000 habitantes (6). Placencia estima que la prevalencia de epilepsia activa en LA se debe acercar a valores entre 5 a 8 por 1.000 habitantes (7), pudiendo ser mayor en algunas zonas pobres o rurales, probablemente secundario a neurocisticercosis (1, 8). Lo anterior significa que en LA tenemos entre 2.886.000 a 4.617.000 personas con epilepsia activa, muchos de ellos sin tratamiento óptimo o simplemente sin acceso a tratamiento.

La gran diferencia de resultados entre estudios de prevalencia o incidencia de epilepsias en LA se debe los distintos grupos estudiados y los instrumentos utilizados para obtener la información. Los estudios epidemiológicos publicados a escala mundial y en Latinoamérica en la década de los 90, han sido más confiables y consistentes, lo cual permite establecer comparaciones y conclusiones. Aún así las dificultades metodológicas son importantes en Latinoamérica, porque la organización de los sistemas de salud es fragmentada, es decir no son complementarios, de baja cobertura y suelen coexistir distintos modelos de atención en el ámbito público y privado. Además existen esencialmente dos fuentes de origen para los estudios epidemiológicos (7):

a) Estudios basados en los registros de los servicios de salud: a partir de enfermos que buscan atención y que al mismo tiempo cuentan con información demográfica general de la población en riesgo. El mejor ejemplo de ellos lo constituye el estudio de Rochester. Se requiere de sistemas de salud muy bien organizados, buenos sistemas de infor-

mación y buena calidad de los registros. Por eso, este tipo de estudio son difíciles de realizar en Latinoamérica. Excepciones pueden ser Brasil, México, Costa Rica, Cuba y Chile.

b) Estudios directos de población basados en encuestas. Constituyen la forma en que se han desarrollado la mayoría de los estudios en la región. Su principal ventaja es que se estudia a una población en riesgo en forma planificada. Sus mayores inconvenientes son: su alto costo, la falta de certificación del diagnóstico (pueden incluir crisis únicas, pseudocrisis, crisis febriles, etc.) y son de naturaleza observacional, o sea, no hay una intervención terapéutica ulterior.

ASPECTOS ECONÓMICOS

El producto geográfico bruto (GDP) es muy diverso en LA. El año 2011 éste varió entre US\$ 14,394 en Chile hasta US\$ 1,243 en Nicaragua (Tabla 2) (9), lo más grave es el gasto desigual "per cápita" en salud, el cual varía más de 10 veces, desde US\$ 998 en Uruguay a US\$ 97 en Bolivia, esto es más dramático cuando se analiza el porcentaje del GDP destinado a salud en la región, este va desde 11,00% en Cuba (que no tiene gasto de privados) o 7,06% en Costa Rica (no tiene gastos en defensa) a solo un 2,41% en Venezuela, pese a ser un gobierno socialista. Por lo tanto, la única solución es que los países aumenten sus ingresos (GDP) y el porcentaje de éste destinado a salud, de lo contrario LA tendrá cada día una mayor brecha de desigualdad en el acceso a salud.

ACCESO

Lo ideal es que las personas con epilepsia o con sospecha de tener esta condición, sean evaluados por un especialista, neurólogo infantil o de adultos, dependiendo su edad (10, 11). Lamentablemente muchos países carecen de estos especialistas o los pocos que existen están concentrados en las grandes ciudades o dedicados por razones económicas a la medicina privada; además el problema es extremadamente grave en LA, cuando se analiza la escasa cantidad de neuropediatras, más aún considerando que en la región la cantidad de niños con epilepsia debe superar a la de los adultos (Tabla 3).

La mejor solución sería tener especialistas en epilepsia, pero muy pocos países en LA (Ej.: Argentina, Brasil, Chile y México) cuentan con programas universitarios de formación en epilepsia y no existe ningún estudio o criterio técnico, que nos indique cuantos especialistas en epilepsia se debería tener en un país según su población.

Por otro lado, en LA solo una minoría de la población tiene seguros privados de salud (menos del 20%), la mayoría de los pacientes dependen de los servicios de salud que les provee el estado (sistema público). En la mayoría de las naciones existe una salud gubernamental dirigida a personas de bajos ingresos, atendidos en hospitales públicos con recursos limitados. Además en muchos países el tener un seguro privado de salud no es sinónimo de tener costo cero, ya que muchos pacientes cotizan, pero tienen un alto co-pago personal por las prestaciones privadas de salud (9).

TABLA 1. RESUMEN DE ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE EPILEPSIA EN LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE

PAÍS	AÑO Y AUTOR (ES/AS)	POBLACIÓN	TASA		VALIDACIÓN		RAZÓN	URBANA	ASPECTOS		
			Número	Tipo	x1000	Sn			Es	VP	M / F RURAL
Argentina	1972, Grimsen et al	ND	ND	13	ND	ND	ND		ND	U	Estudio psiquiátrico
	1989, Somoza et al	6.194	I	3,7	ND	ND	ND		ND	U	
Bolivia	ND, Barragán et al 999, Nicoletti et al	ND 9.955	ND G	20,2 11,1	ND 96	ND 86	ND —		ND 0,87	R R	OMS CRA-A, OMS
Brasil	1978, Santana	ND	I	1	ND	ND	ND		ND	U	Estudio psiquiátrico
	1980, Almeida Filho	ND	A	8	ND	ND	ND		ND	U	
	1987, Marino et al 2001, Alves et al 2002, da Mota-Gomes et al 982	7.603 483 G	G G G	13,3 12,4 93	— 88 73	— 97,8 —	— — —	1,79	1 0,85 U	U R CRA-A, CME	
Colombia	1974, Gómez et al	8.658	G	19,5	—	—	—		0,68	U	CRA-A, EBC CRAA, OMS CRA- CRA-A, OMS CRA-A, OMS
	1984, Pradilla et al	1.001	G	17	90	68	86,8		0,67	U?	
	1986, Zuloaga et al	4.549	G	21,4	—	—	—		0,9	U	
	2002, Pradilla et al (a) 2002, Pradilla et al	544 1.454	G G	25,7 22,7	— —	— —	62,2 96,3		2,42 —	R U+R	
Chile	1979, Chiófallos et al	2.104	I	31,4	—	—	—		—	R	CRA CRA-A, OMS
	1986, Chiófallos et al	7.195	G	17	—	99,9	99,8		1,03	U	
	1992, Lavados et al	17.694	G	17,7	ND	ND	ND		ND	ND	
Cuba	1980, Pascual et al	45.537	G	7,5	—	—	—		1,29	U	RSS + encuesta RSS + encuesta
	1980, Simon et al	103.029	ND	3,8	ND	ND	ND		ND	U	
	1988, Naranjo et al	79.584	ND	3,4	ND	ND	ND		ND	U+R	
Ecuador	1982, Psiquiatras (b)	10.000	G	22	ND	ND	ND		ND	U	EBC CRA-A, OMS CRA-A, OMS CRA-A, OMS CRA-A CRA-A, CME
	1984, Placencia et al	878	G	17	96,3	48	27,1		0,95	R	
	1984, Cruz et al	1.686	G	7,1	90	—	51,7		0,59	R	
	1984, Cruz et al	1.113	G	17	90	—	51,7		0,94	R	
	1986, Carpio et al	935	G	18,2	93	—	—		0,25	R	
	1986-89, Placencia et al	72.121	G	7,5	79,3	92,9	92,7	—	0,87c	U+R	
Guatemala	1996, Mendizábal et al	1.882	G	5,8	64	—	—		0,78	R	CRA-A, OMS
México	1972, Olivares et al	621.793	G	3,5	NA	NA	NA		1,54	U	RSS CE, EBC
	1979, Gutiérrez et al	360	I	25-41,6	—	—	—		—	R	
	1980, Gutiérrez et al	1.013	I	12,6-23,6	86	80	—		—	U	
	1983, García-Pedroza et al 2.027	1	I	18,3-44,3	10	—	—		U	CRA	
	1990, Hauser et al	ND	ND	5,9	ND	ND	ND		ND	R	
Panamá	1988, Gracia et al	ND	ND	22	ND	ND	ND		ND	U	CRA-A, OMS
	1990, Gracia et al	395	G	57	—	—	—		—	R	
Uruguay	1997, Ketzoian	ND	G	11,5	ND	ND	ND		ND	U	
Venezuela	1985, Ponce et al	1.147	G	22,6	—	—	—		0,84	R	CRA-A, OMS CRA-A, OMS
	1985, Ponce et al	5.833	G	16,1	—	—	—		0,61	R	

Tipo de Población: General (G), Infantil (I), Adultos(A). Validación del cuestionario de encuesta: Sensibilidad (Sn), Especificidad (Es), Valores Predictivos (VP). M/F: razón de la prevalencia Masculina/Femenina. Urb, Rur: Urbana o Rural. (----): información que no consta en la publicación. ND: información No Disponible para el autor. NA: No aplicable. OMS: con el Protocolo de la OMS para Estudios Epidemiológicos de las Enfermedades Neurológicas. CME: con protocolos del proyecto Community Management of Epilepsy. En comentarios: CRA-A: Crisis Recurrentes Afébriles-Activas. CE: crisis epilépticas, RSS: datos de Registros de Servicios de Salud. EBC: Encuesta de Base Comunitaria. (a) Este estudio es de una población (Aratoca) contenida en los 1.544 de la siguiente investigación. (b) Autoría colectiva del Postgrado de Psiquiatría de la Universidad Central de Quito, como tesis de ese año. (c) Razón corregida (Elaboración: MP).

*Tabla tomada de referencia N°7, con permiso de los editores.

TABLA 2. INDICADORES DE INVERSIÓN EN SALUD EN LATINOAMÉRICA *

PAÍS	GASTO EN SALUD "PER CÁPITA" (US\$) 2010	GDP "PER CÁPITA" (US\$) 2011	GASTO PÚBLICO EN SALUD COMO % DEL GDP 2009	GASTO PRIVADO EN SALUD COMO % DEL GDP 2009	GASTO TOTAL EN SALUD COMO % DEL GDP 2010	MÉDICOS POR 1000 PERSONAS (2002 A 2010)	ESPECTATIVA DE VIDA (2012)
Uruguay	998	13.866	4,70	2,75	8,35	4,2	76,4
Brasil	990	12.594	4,13	4,91	9,01	1,8	72,8
Chile	947	14.394	3,83	4,35	7,96	1,4	78,1
Costa Rica	811	8.676	7,06	3,41	10,94	-	77,9
Argentina	742	10.941	6,33	3,20	8,1	3,2	77,1
Venezuela	663	10.810	2,41	3,61	4,91	-	74,1
Panamá	616	8.590	5,91	2,35	8,1	-	78,0
Cuba	607	-	10,99	0,82	10,63	6,7	77,9
México	604	10.064	3,12	3,35	6,32	2,9	76,7
Colombia	472	7.067	5,40	1,02	7,59	1,4	74,8
Ecuador	328	4.569	2,94	3,14	8,06	1,7	75,9
R. Dominicana	323	5.530	2,43	3,43	6,22	-	77,4
Perú	269	6.009	2,71	1,91	5,08	0,9	72,7
El Salvador	237	3.702	3,84	2,51	6,91	1,6	73,7
Guatemala	196	3.178	2,62	4,48	6,85	-	71,2
Paraguay	163	3.635	3,04	4,04	5,87	1,2	76,4
Honduras	137	2.226	3,39	2,58	6,75	-	70,7
Nicaragua	103	1.243	5,41	4,14	9,14	0,4	72,2
Bolivia	97	2.421	3,05	1,77	4,84	-	67,9

*Gasto salud "per cápita" en dólares, GDP (Gross Domestic Product) per cápita y su porcentaje de inversión en salud (público, privado y total). Total de médicos por 1000 habitantes y expectativas de vida. En negrita y naranja el mejor, en rojo el peor.

Fuentes: World Bank, World Development Indicators y U.S. Bureau of Census, International Database (<http://lac.eads.usaidallnet.gov>)

Varios países en LA (Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela, etc.), cuentan con una gran población rural o viviendo en zonas muy aisladas (selvas o montañas), quienes en muchos casos pueden demorar días en acudir a un centro básico de salud. Por lo tanto, se debe contar con médicos de atención primaria o personal para-médico (promotores de salud) "entrenados" en el diagnóstico y tratamiento de las epilepsias, de modo que también puedan reconocer los casos complejos que necesiten derivación a otros centros. En ese sentido Arturo Carpio de Ecuador diseñó y publicó la utilidad de una pauta diagnóstica para atención primaria (12).

En relación a los FAEs, los 4 básicos (ácido valproico -AVP-, carbamecequina -CBZ-, fenitoína -FNT- y fenobarbital -FB-), no están disponibles en todos los servicios públicos de LA; esto es un desafío para el plan estra-

tégico de la OPS. En el caso de la compra de FAEs de forma privada en farmacias, sus precios varían ampliamente según el país, dependiendo de los impuestos locales y las políticas de las empresas farmacéuticas, así tenemos que un tratamiento con Tegretal CR® (carbamecequina de liberación prolongada) 200 mg cada 12 hrs cuesta US\$ 43 por mes en Chile, pero el mismo FAE cuesta US\$ 23 al mes en Argentina, sin embargo Keppra® (levetiracetam) 500 mg cada 12 hrs cuesta US\$ 52 por mes en Chile, pero en Guatemala o Ecuador puede llegar a costar entre US\$ 115 a US\$ 160 por mes, es decir, países con GDP más bajo tiene precios más altos, lo cual hace mucho más inalcanzable estos FAEs a la población con epilepsia. Lo más lamentable es que los laboratorios que venden "copias" (genéricos), también tienen altos precios, los que son muy cercanos a los FAEs originales, pero sin estudios clínicos que certifiquen su biodisponibilidad o real eficacia terapéutica.

TABLA 3. MAPA DE PAÍSES LATINOAMERICANOS: DATOS 2000-2010*

PAÍS	POBLACIÓN 2010	NEURÓLOGOS	NEUROPEDIATRAS	NEUROCIRUJANOS	PSIQUIATRAS
Argentina	40.000.000	1.500	400	1.300	1.700
Brasil	191.481.000	15.053	?	7.631	6.880
Chile	17.000.000	417	223	170	961
Colombia	42.888.592	280	70	700	1.500
Costa Rica	4.561.564	37	4	39	207
Cuba	11.000.000	?	?	?	?
R. Dominicana	7.000.000	70	5	40	80
Ecuador	14.207.000	130	20	120	260
Guatemala	13.000.000	40	10	42	90
Honduras	7.318.789	20	6	25	40
México	122.367.000	1.300	530	?	1.500
Nicaragua	5.465.100	10	6	25	?
Panamá	3.322.576	14	8	35	200
Paraguay	6.000.000	25	5	20	50
Perú	27.000.000	140	25	200	600
Uruguay	3.200.000	114	40	?	503
Venezuela	29.000.000	266	180	280	950
El Salvador	6.031.326	32	11	50	54
Bolivia	9.827.522	50	10	60	70
TOTAL	577.200.000 (al año 2012)	19.488 (SB =4.435)	1.553	10.532 (SB=2.901)	15.645 (SB=8.765)

*(Información recolectada por el Dr. Eduardo Barragán de México, secretario de la Comisión Latinoamericana de la ILAE, con los capítulos de la ILAE en cada país). (SB=Número sin incluir a Brasil)

Promedio por Neurólogos de:

Adultos = 1 cada 28.489 habitantes, pero 1 cada 82.011 habitantes al excluir a Brasil.

Niños = 1 cada 228.003 habitantes (excluidos Brasil y Cuba por no tener sus datos).

PLANES GUBERNAMENTALES

En LA existen muy pocos países con planes nacionales para pacientes con epilepsia o leyes que protejan al paciente. México cuenta con un Programa Prioritario de Epilepsia desde 1984, creado por Francisco Rubio, el cual está presente en 64 centros en casi todo el país, pero concentrado en las grandes ciudades y no en la atención primaria nacional (13). Además Argentina (14) y Colombia (15) cuentan con leyes para la protección de los pacientes con epilepsia, las cuales están enfocadas en garantizar el acceso a atención, la inserción social y la no discriminación.

Desde el punto de vista de política de estado, para toda la población del país (público y privado), sólo Chile tiene un Plan Nacional de Epilepsia, con un conjunto de beneficios garantizados por ley a las personas, tanto

para niños como adultos, dentro de un sistema denominado Garantías Explícitas en Salud (GES), el cual actualmente incluye un total de 80 patologías (16). El GES otorga garantías exigibles por el paciente: acceso (derecho por ley a la prestación de salud), oportunidad (tiempos máximos de espera para el otorgamiento de las prestaciones) (Tabla 4), protección financiera (el paciente cancela un porcentaje de la afiliación) y calidad (otorgamiento de las prestaciones por un prestador acreditado o certificado).

El programa GES de epilepsia en Chile garantiza la atención médica (con acento en la atención primaria), realización de electroencefalograma digital (EEG) y los fármacos anti-epilépticos (FAEs) a todos los pacientes con "epilepsia no refractaria", tengan estos seguro estatal (75% de la población) o privado (16% de la población). Se

TABLA 4. LISTADO ESPECÍFICO DE PRESTACIONES (DECRETO AUGÉ DEL GOBIERNO DE CHILE, JULIO 2013)

A) GES ADULTOS: EPILEPSIA NO REFRACTARIA 15 AÑOS Y MÁS				
TRATAMIENTO EPILEPSIA NO REFRACTARIA NIVEL PRIMARIO				
Consulta o control médico integral en atención primaria				
Consulta o control por enfermera, matrona o nutricionista				
Perfil Hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasa alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT)				
Fármacos y/o drogas; niveles plasmáticos de antiépilépticos,				
• Ácido Fólico	• Carbamazepina de liberación prolongada	• Fenobarbital		
• Ácido Valproico	• Clonazepam	• Lamotrigina		
• Ácido Valproico de liberación prolongada	• Fenitoína	• Levetiracetam		
• Carbamazepina				
TRATAMIENTO EPILEPSIA NO REFRACTARIA NIVEL ESPECIALIDAD				
Consulta integral de especialidades en Subespecialidades Neurología, (en CDT) Neurólogo				
E.E.G. de 16 o más canales				
Hemograma (incluye recuentos de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de sedimentación)				
Electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, cloro) c/u				
Tiroestimulante (TSH), hormona (adulto, niño o R.N.)				
Perfil Hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasa alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT)				
Fármacos y/o drogas; niveles plasmáticos de (antiepilépticos)				
B) GES NIÑOS: EPILEPSIA NO REFRACTARIA EN PERSONAS DESDE 1 AÑO Y MENORES DE 15 AÑOS				
TRATAMIENTO				
Evaluación inicial Epilepsia				
Consulta integral de especialidades en Neurología				
Hemograma (incluye recuentos de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de eritrosedimentación)				
Fármacos y/o drogas; niveles plasmáticos de FAE				
Perfil Hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasa alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT)				
Tiroestimulante (TSH), hormona (adulto, niño o R.N.)				
Tiroxina o tetrayodotironina (T4)				
Glucosa				
Calcio				
Fósforo (fosfatos)				
Gases y equilibrio ácido base en sangre (incluye: pH, O ₂ , CO ₂ , exceso de base y bicarbonato), todos o cada uno de los parámetros				
Creatinina				
Electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, cloro) c/u				
E.E.G. de 16 o más canales				
E.E.G con privación de sueño				
• Ácido Valproico gotas	• Ácido Valproico	• Clonazepam	• Levetiracetam	• Fenobarbital
• Ácido Valproico jarabe	• Carbamazepina	• Lamotrigina	• Fenitoína	

TRATAMIENTO INTEGRAL AÑO 1 NIVEL PRIMARIO EPILEPSIA NO REFRACTARIA			
Consulta o control médico integral en atención primaria			
Consulta o control por enfermera			
Consulta o control por psicólogo clínico psicólogo			
Visita a domicilio por asistente social			
Hemograma (incluye recuentos de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de eritrosedimentación)			
Perfil Hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasas alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT)			
Fármacos y/o drogas; niveles plasmáticos de antiepilépticos,			
• Ácido Fólico	• Ácido Valproico comprimido	• Lamotrigina	• Fenitoína
• Ácido Valproico gotas	• Carbamazepina	• Levetiracetam comprimido	• Fenobarbital
• Ácido Valproico jarabe	• Clonazepam	• Levetiracetam jarabe	
TRATAMIENTO INTEGRAL AÑO 1 NIVEL ESPECIALIDAD EPILEPSIA NO REFRACTARIA			
Consulta integral de especialidades en neurólogo			
Consulta o control por enfermera			
Hemograma (incluye recuentos de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de eritrosedimentación)			
Perfil Hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasas alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT)			
Fármacos y/o drogas; niveles plasmáticos FAE			
E.E.G. de 16 ó más canales			
TRATAMIENTO INTEGRAL A CONTAR DEL AÑO 2 NIVEL PRIMARIO EPILEPSIA NO REFRACTARIA			
Consulta o control médico integral en atención primaria			
Consulta o control por enfermera			
• Ácido Fólico	• Ácido Valproico comprimido	• Lamotrigina	• Fenitoína
• Ácido Valproico gotas	• Carbamazepina	• Levetiracetam comprimido	• Fenobarbital
• Ácido Valproico jarabe	• Clonazepam	• Levetiracetam jarabe	
TRATAMIENTO A CONTAR DEL SEGUNDO AÑO NIVEL ESPECIALIDAD EPILEPSIA NO REFRACTARIA			
Consulta integral de especialidades en neurología			
Consulta o control por enfermera			
E.E.G. de 16 o más canales			

excluye a las personas con seguros de instituciones castrenses o sin seguro (9% de la población). Este sistema se ha ido perfeccionando año a año por el trabajo de muchos colegas. Actualmente la encargada de Epilepsia en el Ministerio de Salud de Chile es la Dra. Lilian Cuadra. La nueva revisión de la literatura (17, 18), permitió desde julio 2013 incluir no solo los cuatro FAEs clásicos (Ácido Valproico (AVP), Carbamazepina (CBZ), Fenitoína (FNT) y Fenobarbital (FB)), sino, que se agregó levetiracetam (LEV) y lamotrigina (LMT), además de incorporar las presentaciones de liberación prolongada de AVP y CBZ a los adultos portadores de epilepsia, lo cual permite mayor adherencia terapéutica (Tabla 5).

Si bien el Plan GES de Epilepsia en Chile es por lejos el mejor enfrentamiento de un país a las epilepsias en LA, este aún tiene algunos problemas que son perfectibles en el futuro:

a) No incluye a las epilepsias refractarias (cerca del 32% de los pacientes) (17). Lo cual se explica por el alto costo terapéutico de este grupo de pacientes. Sin embargo, con la última modificación de la ley, el niño que ingrese al GES de epilepsia lo hace en etapas de sospecha de epilepsia, por lo cual al tornarse refractario, recibirá previamente las garantías que otorga el GES.

b) No incluye el manejo de las co-morbilidades, como trastornos del ánimo o problemas de aprendizaje en los niños.

TABLA 5. NORMA TÉCNICO ADMINISTRATIVA EN EPILEPSIA NO REFRACTARIA EN PERSONAS DESDE 1 A 15 AÑOS DE EDAD PARA EL CUMPLIMIENTO GES

Definición: Enfermedad neurológica crónica que afecta a todas las edades y que se origina en la corteza cerebral. Las epilepsias no refractarias responden al tratamiento farmacológico.

Garantía de acceso: Todo beneficiario entre 1 a 15 años de edad, evaluado por 1 profesional médico dentro de la red pública o privada de salud y que tenga sospecha de epilepsia (sospecha diagnóstica), debe tener acceso a evaluación por especialista neurólogo infantil.

Si el neurólogo infantil confirma el diagnóstico, tiene derecho a recibir tratamiento médico durante 180 días.

Si completado el plazo de 180 días de tratamiento farmacológico, el neurólogo infantil confirma el diagnóstico de epilepsia no refractaria, tiene derecho a continuar este tratamiento durante el tiempo que el especialista estime conveniente.

El niño tiene derecho de acceso a los siguientes profesionales:

- 1 control anual por especialista neurólogo infantil
- 1 control anual por médico general
- 1 control anual por enfermera
- 1 control anual por psicólogo
- 1 control anual por asistente social

El niño tiene derecho de acceso a los siguientes exámenes de laboratorio:

- | | | |
|---|---|---|
| • Hemograma completo con velocidad de sedimentación | • Fosfemia | • Electroencefalograma con privación de sueño |
| • Perfil hepático completo | • Gases en sangre | • Estudio de niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos que esté recibiendo. |
| • Hormonas tiroideas: TSH + T4 | • Creatinemia | |
| • Glicemia | • Electrolitos plasmáticos | |
| • Calcemia | • Electroencefalograma digital en vigilia | |

El niño tiene derecho a recibir cualquiera de los siguientes fármacos antiepilépticos en las dosis que el médico tratante estime conveniente:

- | | |
|-------------------|-----------------|
| • Ácido Valproico | • Levetiracetam |
| • Carbamazepina | • Fenitoína |
| • Clonazepam | • Fenobarbital |
| • Lamotrigina | |

Garantía de oportunidad: Desde establecida la sospecha diagnóstica por un profesional de la Red, existen 60 días de plazo para ser evaluado por especialista neurólogo infantil.

Desde que el neurólogo confirma el diagnóstico de epilepsia, debe iniciarse el tratamiento farmacológico dentro de 7 días.

c) Si bien se mantiene un control periódico con el neurólogo, la entrega de FAEs se realiza en la atención primaria, donde existe una alta rotación de médicos y esto hace difícil crear un vínculo "médico-paciente". También existe una escasa educación en epilepsia, lo que puede producir una falta de adherencia al tratamiento.

d) No incluye estudio con neuro-imágenes, como la resonancia magnética (RM) de cerebro, examen fundamental en la pesquisa de epilepsias focales de tipo lesional y por lejos superior a la tomografía computada de cerebro (19, 20).

e) No incluye las cirugías de la epilepsia (ver más abajo).

f) No incluye planes de apoyo, para la integración bio-social y anti-estigma de las personas con epilepsia a la sociedad.

Por lo tanto, pese a ser una excelente iniciativa, este sistema de Garantías Explícitas en Salud (GES) para epilepsias en Chile es aún perfectible y claro está que su gran limitante son los recursos económicos del estado, los cuales son restringidos. Existe la intensión ministerial de proporcionar un mayor apoyo a la epilepsia, integrándola a otras prestaciones de manera de integrar aspectos de capacitación profesional, educación de pacientes y dar apoyo al grupo de personas con epilepsias refractarias.

Entonces muchos países en LA deberán tener sus planes nacionales de epilepsia buscando la mejor relación entre sus recursos económicos y la factibilidad de: compra de FAEs, recursos humanos (especialistas o médicos generales entrenados) y de equipamiento (EEG, neuro-imágenes, etc.). La opinión de los autores es que la única clave del éxito para un adecuado desarrollo regional es aumentar la educación a pacientes y capacitación a profesionales en epilepsias a todo nivel: escuelas, universidades, especialmente en las facultades de medicina y cursos de post-grado para médicos especialistas. En ese sentido la ILAE a través de su comisión latinoamericana ha estado otorgando becas de formación en epilepsia, en países de la misma región (Argentina, Brasil, Chile y México), a jóvenes neurólogos de países de LA, en los cuales no hay posibilidades de formarse como especialistas en epilepsia. Este es un camino largo, pero que llevará a logros, siempre y cuando los médicos al regreso en sus países se transformen en líderes en epilepsia en sus servicios públicos de salud o capítulos locales de la ILAE y no solo se dediquen al ejercicio privado de la profesión.

“Una tarea pendiente de los especialistas de epilepsia en la región y las instituciones involucradas (OPS, ILAE e IBE), es crear una recomendación de estándares mínimos, para diagnóstico y tratamiento de las epilepsias en LA, esto serviría de base para que los gobiernos puedan iniciar sus programas nacionales de epilepsia”.

ASPECTOS EDUCACIONALES

El conocimiento sobre las epilepsias tiene una gran falencia en LA, este debe ser manejado a todo nivel:

a) Colegios: donde los alumnos y profesores sepan del problema de salud, aprendan qué hacer frente a una crisis y lo más importante, reciban información para romper el estigma asociado a la epilepsia.

b) Facultades de medicina: las cuales en promedio tienen 2 a 3 clases en toda la formación médica sobre epilepsia, esto es claramente insuficiente para lograr tener los conocimientos necesarios para enfrentar a este problema de salud que afecta casi al 1% de la población.

c) Educación de post-grado: donde los países puedan tener cursos de formación (educación continua, diplomados, becas, doctorados, etc.), que permitan que los profesionales de salud que trabajan con este tipo de pacientes estén al día en los conocimientos en epilepsia.

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Está destinada sólo a los pacientes con epilepsia refractaria a FAEs, pero es lejos la mejor alternativa terapéutica en las epilepsias focales sintomáticas (lesión cerebral como causa de la epilepsia) (21), donde logra hasta un 66% de libertad de crisis a largo plazo, especialmente en las epilepsias de lóbulo temporal (22, 23). Por lo tanto, es alta-

mente costo/efectiva, ya que pasamos de tener a un paciente que no puede estudiar o trabajar, o debe estar al cuidado de otro familiar, a tener a un paciente que puede volver a estudiar o trabajar y pasa a ser independiente de su familia. Acá ganan todos, lo primero y más importante, **el paciente**, que mejora su calidad de vida, y el país, el que recupera una persona útil a la sociedad y ahorra en gastos médicos (licencias, gastos directos e indirectos provocados por la epilepsia refractaria) (24, 25). Existen varios estudios publicados en Norteamérica y Europa, los cuales demostraron que entre 7 a 9 años se demora el estado en recuperar toda la inversión realizada en el estudio pre-operatorio y la cirugía de la epilepsia (26-28). Por lo tanto los gobiernos de la región deben pensar en políticas a largo plazo, que beneficien a toda su población y no tener visiones de corto plazo acotadas a lo que duren sus gobiernos.

Lamentablemente en LA sólo la mitad de los países cuentan con programas de cirugía de la epilepsia, pese a sus bajos costos, la mayoría de los programas son por esfuerzos personales y sólo Brasil tenía un programa organizado por el gobierno sobre evaluación pre-quirúrgica y cirugía, con 8 centros de excelencia (29), pero dada la presión de neurocirujanos, este programa cambió hace un par de años, permitiendo que centros que no tienen programas de epilepsia puedan realizar estos procedimientos, lo cual pone en riesgo el éxito de esta importante herramienta terapéutica, ya que personal no entrenado puede pasar a realizar procedimientos sólo motivados por razones económicas.

Existen publicaciones que plantean una solución de estos problemas, haciendo el énfasis en el costo/efectividad del procedimiento. Esto se basa en crear 2 tipos de Centros de Cirugía de la Epilepsia: “Centros Básicos” y “Centros Avanzados” (CACE) (Tablas 6 y 7) (30). En los primeros se puede solucionar casi el 70% de todas las cirugías de la epilepsia (resecciones temporales, lesionectomías extra-temporales en corteza no elocuente, algunos casos de hemisferectomías funcionales, callosotomías e implantación de estimulador crónico de nervio vago), donde se requiere básicamente de personal bien entrenado (neurólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos, neuropsicólogo, neuroradiólogos). Los centros básicos requieren si o si: EEG digital 32 canales, RNM y neuropsicología. Los CACE requieren personal con mayor entrenamiento y contar con recursos diagnósticos avanzados como: RM con imágenes avanzadas o de post-proceso, SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*), PET (*Positron Emission Tomography*), estudios invasivos con electrodos intra-craneanos, etc. (en toda LA no hay magnetoencefalografía). Lo anterior permite realizar cirugías en niños pequeños, sobre áreas elocuentes o en pacientes sin lesión visible en la RM.

Los programas gubernamentales de Epilepsia en LA deberán contar con centros básicos que puedan solucionar sobre el 70% de todas las cirugías de la epilepsia. Por lo tanto, los gobiernos tienen el deber de desarrollar centros básicos de cirugía de la epilepsia, siempre en el marco de un programa integral de epilepsias y no como un hecho aislado que realice ocasionalmente una institución.

TABLA 6. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA CENTROS BÁSICOS Y AVANZADOS DE CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA (30)

	CENTRO BÁSICO CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA	CENTRO AVANZADO CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA
Pacientes	Niños Adolescentes Adultos	Infantes Niños Adolescentes Adultos
Tipos de Cirugía	Lobectomías Temporales Resección Lesional Extratemporal (extralímbicas), excluyendo áreas elocuentes Callosotomías Algunos casos de Hemisferectomías Estimulador de Nervio Vago	Lobectomías Temporales Resección Extratemporal (extralímbicas) lesional / no lesional, incluyendo áreas elocuentes Hemisferectomías Funcionales Hemisferotomías Callostomías Transección subpial múltiple Estimulador de Nervio Vago Técnicas quirúrgicas especiales
Monitoréo Video-EEG	EEG Digital - mínimo de 32 canales Monitoréo de 24 - horas Monitoréo No - invasivo (adicional + Electrodo esfenoideal Monitoreo "poco invasivo" (foramen oval)	EEG Digital - mínimo 64 canales Monitoréo de 24 - horas Monitoréo No - invasivo (adicional + Electrodo esfenoideal Monitoreo "invasivo" (foramen oval, electrodos subdurales, epidurales y profundos)
Imagen Estructural	Equipo de alta - resolución 1.5 - T (0.5 - 1.0 T aceptable)	Equipo de alta - resolución 1.5 - T o más
Técnicas avanzadas de RM*		RM de cuantificación volumétrica Espectroscopía RM Funcional T2 relaxometría Reconstrucción 3-D Reconstrucción Curvilineal Técnicas de Co-registro y Técnicas experimentales
Imagen Funcional**	SPECT (estudio opcional)	SPECT (interictal / ictal) PET MSI MEG
Electrocorticografía	Intraoperativa (opcional)	Intraoperativa
Estimulación Cortical	Intraoperativa (opcional)	Intraoperativa Extraoperativa (crónica)
Pruebas Neuropsicológicas	Niños Adultos	Niños Adultos
Test de Wada	Opcional	Si
Monitoreo de niveles FAEs	Si	Si

* RM, resonancia magnética; 3-D, tri dimensional; MEG, magnetoencefalografía.

** SPECT, single-photon emission computerized tomography; PET, positron emission tomography; MRSI, espectroscopía de RM.

TABLA 7. ENTRENAMIENTO MÍNIMO DEL EQUIPO HUMANO MULTIDISCIPLINARIO PARA FORMAR UN CENTRO DE CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA (30)

PERSONAL CLAVE	CENTRO BÁSICO CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA	CENTRO AVANZADO CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA
Epileptólogo o equivalente	Neurólogo certificado (o calificación equivalente) con 1 año de entrenamiento en un CAE	Neurólogo de adulto certificado (o calificación equivalente) con 1 año de entrenamiento especial en un Centro avanzado (CACE) Neurólogo de niños certificado (o calificación equivalente) con 1 año de entrenamiento especial en Centro avanzado de cirugía (CACE)
Neurofisiólogo Clínico*	Neurofisiólogo clínico certificado (o calificación equivalente) con entrenamiento en EEG convencional, potenciales evocados y video - EEG (debe haber estado a lo menos 1 año en entrenamiento en un CACE)	Neurofisiólogo clínico certificado (o calificación equivalente) con entrenamiento en EEG convencional potenciales evocados y monitoreo video - EEG (debe haber estado a lo menos 1 año en entrenamiento en un CACE)
Neurocirujano	Neurocirujano certificado (o calificación equivalente) con 6 meses de entrenamiento en un CACE	Neurocirujano certificado (o calificación equivalente) con 12 meses de entrenamiento en un CACE)
Neuropsicólogo	3 meses de entrenamiento especial en métodos neuropsicológicos en CACE	6 meses de entrenamiento especial en métodos neuropsicológicos en CACE
Neuroradiólogo**	Neuroradiólogo certificado (o calificación equivalente) con idealmente 3 meses de entrenamiento en un CACE	Neuroradiólogo certificado (o calificación equivalente) con idealmente 6 meses de entrenamiento en imágenes avanzadas
Anestesiólogo	Anestesiólogo certificado (o calificación equivalente) con experiencia en neuroanestesiología	Anestesiólogo certificado (o calificación equivalente)
Psiquiatra	Psiquiatra certificado (o calificación equivalente)	Psiquiatra certificado (o calificación equivalente)
Enfermera	Preferentemente entrenada en un CACE	Preferentemente entrenada en un CACE
Técnico en EEG	Preferentemente entrenado en un CACE	Preferentemente entrenado en un CACE
Otro personal (Trabajadora social, psicólogo, terapeuta familiar, etc.)	Integrado al equipo multidisciplinario	Integrado al equipo multidisciplinario

* En muchos centros, el neurólogo está entrenado y certificado tanto en epileptología, como en neurofisiología.

** En centros seleccionados, neurólogos están entrenados y certificados como neuroradiólogos.

SÍNTESIS

El desafío de un adecuado manejo integral de las epilepsias en Latinoamérica es un problema de primer orden, de causas multifactoriales, donde se debe atacar cada problema, ya que:

- 1) La inversión estatal en salud es muy baja, como porcentaje del producto geográfico bruto.
- 2) Se debe aumentar la cantidad de neurólogos y de especialistas en epilepsia, además de entrenar a médicos no especialistas en el manejo de las epilepsias.
- 3) Hacer un adecuado tratamiento con FAEs, nos permitirá tener a 2/3

de los pacientes con epilepsia libres de crisis.

4) Desarrollar la cirugía de la epilepsia con "centros básicos", en donde se van a solucionar a bajo costo el 70% de los casos y con un 70% de éxito en lograr libertad de crisis a largo plazo.

5) La educación en Epilepsias debe ser en todos los niveles: colegios (qué hacer frente a las crisis, romper estigmas, etc.), facultades de medicina y post grado.

6) La integración a la sociedad, la ruptura de los estigmas y el manejo integral de las epilepsias es una tarea de TODOS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estrategia y Plan de acción sobre la Epilepsia. Organización Panamericana de la Salud (OPS). 51.º Consejo Directivo, 63ª Sesión del Comité Regional. CD51/10, Rev.1 (esp.). 2011
2. http://es.wikipedia.org/wiki/América_Latina
3. Naranjo E et al. Citado en: Hernández-Fustes O, García-Fidalgo J, Rodríguez-Rivera L, Naranjo R, Hernández-Fustes OJ. Epidemiology of Epilepsy in Cuba. Cartagena, Colombia, Abstracts of the IV Panamerican Neuroepidemiology Congress, 1989
4. Gracia F, Loo de Lao S, Castillo L, Larreátegui M, Archbold C, Majela BM, et al. Epidemiology of epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. *Epilepsia* 1990; 31(6): 718-23.
5. Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento, Bautista LE, Núñez LC, Vesga E et al. Neuroepidemiología en el Oriente Colombiano. *Rev Neurol (Spain)* 2002; 34(11):1035-1043.
6. Hauser WA. Incidence and prevalence. En: Engel J Jr, Pedley TA editores. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 47-57.
7. Placencia M: Incidencia, prevalencia y magnitud global de las epilepsias en América Latina y el Caribe. En: *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Campos MG y Kanner AM (Eds), pag: 49-68. Mediterraneo. Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004
8. Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:319-26.
9. World Bank, World Development Indicators y U.S. Bureau of Census, International Database (<http://lac.eads.usaidallnet.gov>)
10. Grupo normativo en Epilepsia, Ministerio de Salud, "Normas Técnicas en Epilepsia", Santiago, Chile, 2002
11. Ministerio de Salud. Guía Clínica Epilepsia en el adulto. Santiago. Chile, 2007
12. Carpio A, Lisanti N, Calle H, et al.: Validation of a questionnaire for epilepsy diagnosis in primary care services. *Rev Panam Salud Publica* 2006, 19:157-162.
13. <http://www.epilepsiamexico.gob.mx>
14. <http://www.lace.org.ar/leyepilepsia.php>
15. <http://www.epilepsiacolombia.org/archivos/proyectedeleyepilepsia.pdf>
16. <http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges.html>
17. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54
18. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-63
19. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
20. Neuroimaging commission of ILAE. Recommendations for neuroimaging of persons with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1375-6.
21. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F and Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research* 2010;89:310-318
22. Campos MG, Godoy J, Mesa T, et al. Temporal lobe epilepsy with limited resources: results and economic considerations. *Epilepsia* 2000;41(S4):18-21
23. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-98
24. Campos MG y Wiebe S. *Epilepsy Surgery: Access, cost and quality of life*. En: Hans Lüders (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK (2008). pp: 223-229.
25. Campos MG. Epilepsy Surgery in Developing countries. *Handb Clin Neurol* 2012;108:943-53
26. Platt M, Sperling MR. A comparison of surgical and medical costs for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(S4):25-3.
27. Picot MC, Neveu D, Kahane P et al. Cost-effectiveness of epilepsy surgery in a cohort of patients with medically intractable partial epilepsy-preliminary results. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160 Spec No 1:55354-55367.
28. Campos MG. Costs in epilepsy surgery: Latin American versus Europe. *Epilepsia* 2004;45:189-190.
29. Cendes F. Resultados de la cirugía de la epilepsia en Brasil. Libro de resúmenes. III Congreso Latinoamericano de Epilepsia, 2004, México.
30. Campos MG, Pomata H, Sakamoto A, Alonso M. Essentials for the establishment of an epilepsy surgery program. En: Hans Lüders (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK (2008). pp. 1537-1544.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

ASPECTOS GENÉTICOS DAS EPILEPSIAS: UMA VISÃO ATUAL

ISCIA LOPES-CENDES, M.D., PH.D. (1); PATRÍCIA ALINE OLIVEIRA RIBEIRO, PH.D (2)

1. Professor of Medical Genetics. Head, department of Medical Genetics. School of Medical Sciences. University of Campinas - UNICAMP. Campinas, SP, Brazil.

2. Department of Medical Genetics. School of Medical Sciences. University of Campinas - UNICAMP. Campinas, SP, Brazil.

Email: icendes@unicamp.br

RESUMO

Fatores genéticos estão sabidamente envolvidos na etiologia de diferentes epilepsias, porém a identificação de genes causais tem ocorrido, em grande maioria, nas epilepsias monogênicas, que perfazem apenas 1-2% das síndromes epilêpticas. O presente artigo lista alguns principais genes identificados até o momento para síndromes Mendelianas e não mendeliana. Também são relatados os principais genes descritos envolvidos na etiologia das malformações do desenvolvimento cortical e epilepsias mioclônicas progressivas.

Palavras chave: gene, herança mendeliana, herança multifatorial.

INTRODUCCIÓN

As epilepsias formam um grupo de síndromes neurológicas crônicas, decorrentes de alterações das funções cerebrais, associadas ou não a outras condições patológicas. As síndromes epilêpticas são divididas em sintomáticas, criptogênicas e idiopáticas (1). Enquanto nas epilepsias sintomáticas, as crises epilêpticas representam um sintoma de lesão estrutural do sistema nervoso, as criptogênicas apresentam uma presumível base orgânica, mas sem etiologia definida (1,2). Já as epilepsias idiopáticas são aquelas sem provável substrato lesional, provavelmente relacionadas à predisposição genética (1,2). Idiopático significa que a própria epilepsia é a doença e não um sintoma de alguma outra condição (1,2).

Nas décadas de 50 e 60, estudos epidemiológicos demonstraram as primeiras evidências científicas para uma predisposição genética em diferentes síndromes epilêpticas (3,4). Estudos mais recentes com gêmeos

confirmaram o impacto substancial de fatores genéticos na etiologia das epilepsias (5).

Apesar do reconhecimento de que fatores genéticos estão envolvidos nas epilepsias, a identificação de genes que causam ou predisõem à doença tem sido dificultada pelo fato das epilepsias, particularmente, as idiopáticas, serem doenças complexas. As doenças complexas são definidas como condições nas quais a correspondência entre genótipo e fenótipo não é completa (6).

Os maiores problemas associados com estudos genéticos de doenças complexas são: penetrância incompleta (presença do alelo que predis põe à doença, mas sem manifestação clínica), heterogeneidade genética (mutações em diferentes genes resultando em um mesmo fenótipo), herança poligênica (para a manifestação da doença necessita-se da presença de mutações em múltiplos genes) ou multifatorial (fatores genéticos e ambientais influenciando a manifestação clínica da doença) e alta prevalência na população (6,7).

GENES E EPILEPSIAS

A primeira mutação descrita relacionada com uma epilepsia idiopática foi em uma subunidade de um receptor acetilcolínico (*CHRNA4*), em uma família com epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante em 19958. Nas epilepsias generalizadas, os primeiros genes com mutação descrita foram *KCNQ2* e *KCNQ3*, que codificam subunidades de canal iônico de potássio, voltagem dependente, em famílias com epilepsia neonatal familiar benigna (9,10).

Nas últimas duas décadas, um número crescente de mutações associadas a epilepsias tem sido identificado, principalmente em síndromes epilêpticas monogênicas raras, no entanto, apenas 1 a 2% das epilep-

sias consideradas idiopáticas parecem ser monogênicas (11). Exemplos de síndromes monogênicas ou Mendelianas são epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante e as epilepsias mioclônicas progressivas, quando mutações em um único gene são suficientes para levar ao surgimento de crises epiléticas.

Os principais genes relacionados a epilepsias até o momento estão representados na tabela 1. A maioria deles codifica subunidades de canais iônicos, e grande parte dos outros genes identificados codifica proteínas que interagem com esses canais (11). Essa constatação é bastante plausível, uma vez que os canais iônicos fornecem a base para os processos de excitabilidade neuronal e, portanto, alterações nessas proteínas perturbariam o equilíbrio na comunicação entre os neurônios e poderiam resultar em descargas epiléticas. E ainda é reconhecida a existência de genes envolvidos em outras vias metabólicas associados à epileptogênese, sendo que esses podem apresentar funções importantes ainda pouco exploradas.

Existem outros potenciais genes descritos para epilepsia na literatura, como *BRD2* para epilepsia mioclônica juvenil (EMJ)(12) e *ME2* para diferentes epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs)(13), que não estão incluídos na tabela 1. Esses genes foram descobertos por estudo de ligação genética, seguido por análise de associação, mas estudos de mutações causais ainda necessitam confirmar esses resultados.

Apesar de há muito tempo ter se observado a presença de um componente genético nas EGIs, apenas poucos casos tiveram sua etiologia genética determinada (Tabela 1). As EGIs abrangem vários fenótipos de crises comuns, incluindo classicamente: epilepsia ausência da infância (EAI), epilepsia ausência juvenil, EMJ e epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar (1). Nessas epilepsias, as características das síndromes se sobrepõem e, além disso, diferentes EGIs ocorrem na mesma família, dificultando achados genéticos. O complexo padrão de herança nas EGIs sugere uma interação de vários genes de susceptibilidade, de tal forma que polimorfismos em diferentes genes de susceptibilidade contribuem de forma aditiva para a desordem (13). Desta forma, apesar de muitos *loci* terem sido identificados, poucos genes foram descritos como causa das EGIs. Um desses genes é o *GABRA1*, que foi encontrado alterado em indivíduos afetados com EMJ em uma família franco-canadense (14). Entretanto, após mais de dez anos, apenas um outro grupo encontrou mutação nesse gene em um menino com EAI (15), reforçando a hipótese de que o fenótipo das EGIs compartilham uma base genética comum.

Diferente das EGIs as epilepsias infantil familiar benigna, neonatal familiar benigna e neonatal-infantil familiar benigna são síndromes que diferem fenotípica e geneticamente (Tabela 1), apesar da semelhança dos nomes. Em 2012 foram descritas mutações no gene *PRRT2* em 14 (82%) de 17 famílias estudadas com epilepsia infantil familiar benigna. Durante o ano de 2012, mais de 20 artigos sobre *PRRT2* em epilepsias infantis foram publicados, destacando a importância desse gene nas epilepsias infantis (17).

Um outro gene que tem grande importância nas genéticas das epilepsias é o gene *SCN1A* (OMIM #182389). Mutações nesse gene podem causar um espectro de distúrbios convulsivos, que vão desde início precoce de isoladas crises febris a epilepsia generalizada com crises febris plus (GEFs+), o que representa um fenótipo mais grave. Pacientes com isoladas convulsões febris, que geralmente têm início entre 6 meses e 4 anos, mostram remissão espontânea por volta dos 6 anos, enquanto os pacientes com GEFs+ irão continuar a ter vários tipos de crises febris e não febris até o final da vida. Alterações nesse gene também foram descritas em indivíduos com síndrome de Dravet, ou epilepsia mioclônica grave da infância, sendo esse o fenótipo mais grave associada a mutações no gene *SCN1A* (Tabela 1). Mutações em heterozigose foram encontradas em 70-80% dos casos de Dravet, dessas mutações, 95% são *de novo* (mutação não encontrada nos pais do indivíduo afetado), o que explica porque irmãos e pais de pessoas com Dravet não serem afetadas (18).

Genes também foram identificados em síndromes epiléticas sintomáticas mendelianas onde as crises são um sintoma de desordens mais amplamente distribuídas do sistema nervoso central, como as malformações do desenvolvimento cortical e epilepsias mioclônicas progressivas.

MALFORMAÇÕES CORTICAIS

As malformações corticais (MC) constituem uma das principais causas de deficiência mental e epilepsia. Cerca de 8% dos pacientes com epilepsia, que procuram tratamento em centros especializados, são portadores de alguma forma de MC, correspondendo à segunda etiologia mais frequente de epilepsia refratária, atrás apenas da epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal (19). Avanços na compreensão dos mecanismos básicos da formação do córtex e das técnicas de ressonância magnética têm demonstrado que as MC também podem derivar de fatores genéticos, e não apenas de eventos pré-natais (20).

A Heterotopia Nodular Periventricular (HNP), malformação da fase de migração neuronal, é caracterizada pela presença de neurônios heterotópicos próximos à região ventricular e um córtex aparentemente normal. Foram identificados até o momento dois genes envolvidos na etiologia da HNP: o gene *FLNA* (Xq28), responsável por uma forma com herança dominante ligada ao cromossomo X e padrão clássico de heterotopia periventricular bilateral (21); e o gene *ARFGEF2* (20q13.13) associado a uma forma autossômica recessiva com microcefalia, epilepsia e atraso do desenvolvimento (22). Outro gene que está envolvido em vários tipos de malformações corticais é o *WDR62*, de função ainda não totalmente conhecida. Bilügvar *et al.*, em 2010, identificaram mutações patogênicas nesse gene em pacientes com malformações tão dispareas como a microlissencefalia, agiria, paquigiria, esquizecefalia e microcefalia (23).

Desta forma, a noção de que uma determinada malformação pertence a exclusivamente a uma fase do desenvolvimento cortical, assim como a ideia de que os genes envolvidos teriam funções limitadas a apenas uma das etapas da embriologia do córtex cerebral vem sendo contestada (24).

TABELA 1. PRINCIPAIS GENES RELACIONADOS A EPILEPSIAS ATÉ O MOMENTO

EPILEPSIAS INICIADAS NO PRIMEIRO ANO DE VIDA	OMIM*	GENE	PROTEÍNA
Epilepsia neonatal familiar benigna	121200	<i>KCNQ2</i>	Canal de potássio
	121201	<i>KCNQ3</i>	Canal de potássio
Epilepsia neonatal-infantil familiar benigna	607745	<i>SCN2A</i>	Canal de sódio
Epilepsia infantil familiar benigna	605751	<i>PRRT2</i>	Proteína transmembrana rica em prolina
Síndrome de Ohtahara	612164	<i>STXBP1</i>	Proteína ligante de sintaxina 1
	308350	<i>ARX</i>	Proteína relacionada ao homeobox <i>Aristaless</i>
Encefalopatia epiléptica infantil precoce	613477	<i>SPTAN161</i>	Espectrina alfa não eritrocítica 1
	613720	<i>KCNQ2</i>	Canal de potássio
	613721	<i>SCN2A</i>	Canal de sódio
	613722	<i>PLCB1</i>	Fosfolipase
	614959	<i>KCNT1</i>	Canal de potássio ativado por cálcio
Encefalopatia mioclônica precoce	609304	<i>SLC25A22</i>	Transportador mitocondrial de glutamato
Espasmos de início precoce	300672	<i>STK9/CDKL5</i>	Quinase dependente de ciclina
EPILEPSIAS COM CRISES FEBRIS PROEMINENTES			
Síndrome de Dravet	607208	<i>SCN1A</i>	Canal de sódio
Epilepsia generalizada com crises febris <i>plus</i>	604403	<i>SCN1A</i>	Canal de sódio
	604233	<i>SCN1B</i>	Canal de sódio
	611277	<i>GABRG2</i>	Receptor GABA _A
	613060	<i>GABRD**</i>	Receptor GABA _A
Epilepsia ausência infantil com crises febris	607681	<i>GABRG2</i>	Receptor GABA _A
Epilepsia e retardo mental restritos ao sexo feminino	300088	<i>PCDH19</i>	Protocaderina
EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS			
Epilepsia ausências de início precoce	614847	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (Transportador de glicose tipo 1)
Epilepsia ausência infantil	612269	<i>GABRB3**</i>	Receptor GABA _A
	611942	<i>CACNA1H**</i>	Canal de cálcio voltagem dependente
Epilepsia mioclônica juvenil	611136	<i>GABRA1</i>	Receptor GABA _A
	254770	<i>EFHC1</i>	Proteína com domínio EF-hand
	607682	<i>CACNB4**</i>	Canal de cálcio voltagem dependente
	613060	<i>GABRD**</i>	Receptor GABA _A
EPILEPSIAS FOCAIS			
Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante	610353	<i>CHRNA2</i>	Receptor nicotínico
Epilepsia autossômica dominante com sintomas auditivos	600513	<i>CHRNA4</i>	Receptor nicotínico
	600513	<i>CHRN2</i>	Receptor nicotínico
	600512	<i>LG11</i>	Proteína rica em leucina
EPILEPSIAS ASSOCIADAS A OUTROS DISTÚRBIOS PAROXÍSTICOS			
Epilepsia generalizada com discinesia paroxística	609446	<i>KCNMA1</i>	Canal de potássio
Epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercícios	138140	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (Transportador de glicose tipo 1)
Epilepsia ausência e ataxia episódica	108500	<i>CACNA1A</i>	Canal de cloreto
Epilepsia focal e ataxia episódica	160120	<i>KCNA1</i>	Canal de potássio
Migrânea hemiplégica familiar e epilepsia	602481	<i>ATP1A2</i>	ATPase sódio-potássio

*OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man®): <http://omim.org/>

** variantes nesses genes candidatos foram identificadas em algumas famílias pequenas com herança complexa, porém os efeitos destas variantes no risco de se ter a doença ainda aguardam confirmação.

EPILEPSIAS MIOCLÔNICAS PROGRESSIVAS

Epilepsia mioclônica progressiva (EMP) refere-se a grupo de doenças neurodegenerativas com heterogeneidade clínica e genética, geralmente com sintomas debilitantes, embora com gravidade variada. São doenças raras, frequentemente familiares e caracterizadas por crises mioclônicas, crises tônico-clônicas generalizadas e declínio neurológico progressivo, particularmente demência e ataxia (25).

As etiologias mais frequentes são doença de Unverricht-Lundborg, doença de Lafora, lipofuscinoses ceroides neuronais (LCNs), encefalomiopatias mitocondriais e sialidose (25).

A maioria das EPMs tem herança genética autossômica recessiva e, portanto, a doença ocorre com mais frequência, mas não exclusivamente, em filhos de casais consanguíneos.

O gene responsável pela doença de Unverricht-Lundborg (OMIM #254800) é *CSTB* que codifica a proteína cistatina B, uma enzima que pertence à família dos inibidores da cisteína protease. Essa enzima tem a função de inibir a degradação da célula após a liberação de enzimas lisossomiais no citoplasma.

Na doença de Lafora (OMIM #254780) dois genes foram identificados: o gene *EPM2* e o gene *NHLRC1*. O primeiro gene identificado foi o *EPM2*, que codifica a proteína laforina, uma tirosina fosfatase; mutações nesse gene são encontradas em mais de 80% dos pacientes com a doença de Lafora. O gene *NHLRC1* codifica a proteína malina, uma subunidade da ubiquitina ligase 3. Alguns dados sugerem que a malina forma um complexo funcional com a laforina, promovendo a ubiquitinação de proteínas envolvidas no metabolismo do glicogênio, alterações nas vias envolvidas nesse processo resultariam na formação de corpos de Lafora (26).

As LCNs representam um grande grupo de doenças de depósito lisossomal, que ocorrem na infância, adolescência ou idade adulta, nas quais um lipopigmento autofluorescente é acumulado nos lisossomos. Atualmente, já estão descritos dez formas de LCNs, com diferentes incidências pelo mundo todo, assim como inúmeras variantes²⁵. Em razão da complexidade do diagnóstico molecular, o padrão-ouro para a confirmação diagnóstica das diferentes formas de LCN ainda são os achados histopatológicos a partir da biópsia de pele axilar ou conjuntiva ocular (25).

As encefalomiopatias mitocondriais formam um grupo heterogêneo de desordens neurodegenerativas, associadas a diferentes pontos de mutação no DNA mitocondrial (mtDNA). Um dos fenótipos mais frequentemente associados à EMP é a síndrome de MERRF (epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas – OMIM #545000). Em 80% a 90% dos casos é causada pela mutação de ponto A8344G no mtDNA; no entanto, 14 mutações de ponto no mtDNA já se associaram à síndrome de MERRF²⁵. O padrão de herança é mitocondrial, portanto via materna. O grau de heteroplasmia (porcentagens de DNA mutante

e normal), nos diferentes tecidos, é que proporciona a variabilidade do fenótipo. Outra EMP que também possui padrão de herança mitocondrial é a síndrome MELAS (encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios *Stroke-like* – OMIM #540000), sendo a mutação mais frequente a mutação de ponto do tipo sentido trocado no nucleotídeo 3243 do mtDNA.

As sialidoses também fazem parte do grupo de doenças lisossomiais e estão associadas à deficiência primária da enzima sialidase (neuroaminidase) e, em algumas formas, à deficiência de betagalactosidase. Apenas a sialidose tipo 1 (OMIM #256550), que tem início na adolescência, se associa à EMP⁽²⁵⁾.

TESTES MOLECULARES

O teste genético consiste no uso de informações genéticas tanto para proporcionar diagnósticos mais claros em pessoas já acometidas ou com suspeita da doença (teste diagnóstico), quanto para prever o possível início da doença em pessoas com risco aumentado devido à história familiar positiva (teste preditivo)⁽⁷⁾. A identificação de um grande número de genes envolvidos na etiologia de doenças humanas resultou em um acentuado aumento do uso desses testes na prática clínica. Mais de 2.000 testes genéticos estão atualmente disponíveis para uso clínico (1), sendo a maioria destinada a distúrbios genéticos raros que seguem padrões de herança mendeliana. No entanto, o significado clínico dos testes genéticos pode ser desafiador, visto que nem sempre os resultados são de interpretação trivial e, em alguns casos, o significado da variação genética observada é incerto (27).

Embora diversos genes tenham sido identificados em diferentes síndromes epilepticas, relativamente poucos têm elevada utilidade clínica para o teste genético atualmente (7). Alguns exemplos de testes genéticos diagnósticos com importante implicação clínica são para suspeitas de epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante, epilepsia ausência infantil precoce, síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara, epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercício. Nesses casos, o teste genético estabelece a etiologia da doença, evitando procedimentos adicionais para a confirmação do diagnóstico, e também tem implicações para o aconselhamento genético. E em alguns casos, como na síndrome de Dravet e na epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercício, permite a otimização precoce da terapia anti-epiléptica.

Para as EMPs o diagnóstico molecular são indicados nas suspeitas de encefalomiopatias mitocondriais e na doença de Unverricht-Lundborg. Nas encefalomiopatias mitocondriais, a confirmação diagnóstica é feita classicamente por biópsia muscular, porém uma biópsia negativa para as fibras vermelhas rajadas não exclui totalmente o diagnóstico de MERRF ou MELAS (28). Desta forma, a análise molecular do mtDNA pode levar à confirmação diagnóstica de maneira precisa e pouco invasiva, assim como detectar a presença de portadores assintomáticos, nessas doenças mitocondriais (25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação de genes que causam ou influenciam o risco para as epilepsias tem importantes implicações na pesquisa e na prática clínica. Num contexto de pesquisa, o estudo dos efeitos neurofisiológicos e no desenvolvimento neurológico de mutações em genes identificados podem elucidar os processos básicos subjacentes a susceptibilidade para crises. Essas informações podem trazer o desenvolvimento de novos tratamentos para mecanismos específicos, ou formas de prevenção da epileptogênese. Na prática clínica, a utilização da informação genética pode ser utilizada tanto para clarificar o diagnóstico em pessoas que já sabem que tem ou aquelas com suspeita de terem epilepsia (7). Além disso, uma das áreas mais promissoras da pesquisa em genética de epilepsias é farmacogenômica, que consiste na procura por variantes genéticas associadas à eficácia e à tolerância ao tratamento. Os testes genéticos para variantes associadas com a resposta ao tratamento teriam benefícios clínicos óbvios (7).

Novas tecnologias na área da genética molecular têm surgido permitindo, por exemplo, a genotipagem em larga escala de SNPs (polimorfismos de base única) e o sequenciamento paralelo em massa. A análise de variações de número de cópias gênicas, as chamadas CNVs (do inglês *copy number variation*) fazem parte desse progresso dos estudos moleculares. Fanciulli *et al* (2012) identificaram microdeleções no gene *LG11* pela análise de CNV em famílias com epilepsia do lobo temporal autossômica dominante com sintomas auditivos, que eram negativas

para mutações de ponto no sequenciamento direto dos exons desse gene (29).

O sequenciamento de nova geração permitiu a identificação de novos genes para epilepsias esporádicas caracterizadas por crises de difícil controle e alguma combinação de atraso no desenvolvimento, encefalopatia epiléptica, entre outras características³⁰. Através do sequenciamento completo do exoma (WES - *whole exome sequencing*) de 10 trios compostos de pais não afetados e uma criança com epilepsia esporádica, Veeramah e colaboradores (2013) encontraram mutações em genes conhecidos ou com plausível significado clínico para a excitabilidade neuronal. Quatro probandos tinham mutações em genes previamente descritos em pacientes com epilepsias graves, de início precoce (dois em *SCN1A*, um em *CDKL5* e outro em *EEF1A2*). Em três crianças, as variantes estavam em genes com papéis funcionais que são plausivelmente relevantes para epilepsia (*KCNH5*, *CLCN4* e *ARHGEF15*). Os autores sugerem que WES será de uso para o diagnóstico genético molecular das epilepsias esporádicas em crianças, especialmente quando as crises são de início precoce e de difícil controle (30).

A identificação de genes envolvidos na etiologia de diversas formas de epilepsia, não só expandirá o conhecimento acerca das vias moleculares envolvidas na epileptogênese, como poderá ter grande repercussão no diagnóstico, prognóstico e tratamento das crises.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
2. Yacubian EMT. Crises generalizadas dentro do context da proposta de classificação das crises e síndromes epiléticas. In: Arthur Cukiert. *Epilepsias Generalizadas*. São Paulo, 2006; 41-49.
3. Lennox WG. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *JAMA* 1951; 146:529-536.
4. Metrakos JD, Metrakos K. Genetics of convulsive disorders: II-Genetics and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology* 1961; 11:474-483.
5. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: A twin study. *Epilepsy Res* 2011; 97:103-111.
6. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 256:2037-2048.
7. Ottman R, Hirose S, Jain S *et al*. Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010; 51(4):655-670.
8. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P *et al*. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet.* 1995; 11(2):201-203.
9. Charlier C, Singh NA, Ryan SG *et al*. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet.* 1998; 18(1):53-55.
10. Singh NA, Charlier C, Stauffer D *et al*. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet.* 1998; 18(1):25-29.
11. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008; 50:648-654.
12. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. *BRD2* (*RING3*) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003; 73(2):261-270.
13. Greenberg DA, Cayanis E, Strug L *et al*. Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005; 76(1):139-146.
14. Cossette P, Liu L, Brisebois K *et al*. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002; 31(2):184-189.

15. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2006; 59(6):983-987
16. Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90:152-160.
17. Helbig I, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(2):179-185.
18. Vadlamudi L, Dibbens LM, Lawrence KM et al. Timing of de novo mutagenesis--a twin study of sodium-channel mutations. *New Eng. J. Med*. 2010; 363:1335-1340.
19. Semah F, Picot MC, Adam MD et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256-1262.
20. Francis F, Meyer G, Fallet-Bianco C et al. Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur J Neurosci* 2006; 23(4):877-893.
21. Fox JW, Lamperti ED, Ekşioğlu YZ et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21(6):1315-1325.
22. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet*. 2004; 36(1):69-76.
23. Bilgüvar K, Öztürk AK, Louvi A, et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010; 467(7312):207-210.
24. Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one doesn't always make two. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(3):333-339.
25. Lopes-Cendes I, Cendes F, Montenegro MA. Epilepsias mioclônicas progressivas. Fascículo da 6a Escola Latino-Americana de Verão em Epilepsia (LASSE 2012) - ILAE. São Paulo, 2012.
26. Romá-Mateo C, Sanz P, Gentry MS. Deciphering the role of malin in the lafora progressive myoclonus epilepsy. *IUBMB Life* 2012; 64(10):801-808.
27. Beaudet AL. Which way for genetic-test regulation? Leave test interpretation to specialists. *Nature* 2010; 466:816-817.
28. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. In: Rosemer RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. *The molecular and genetics basis of neurological diseases*. 2. ed. Boston, 1997; 201-235.
29. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L et al. LGI1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology* 2012; 78(17):1299-1303.
30. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013 May 3. [Epub ahead of print]

ASPECTOS GENÉTICOS DE LAS EPILEPSIAS: UNA VISIÓN ACTUALIZADA

GENETIC ASPECTS OF THE EPILEPSIES: A CURRENT VIEW

ISCIA LOPES-CENDES, M. D., PH. D. (1), PATRICIA ALINE OLIVEIRA RIBEIRO, PH. D. (2)

1. Profesor de Medicina Genética, Jefa del Departamento de Genética Médica, Escuela de Ciencias Médicas, Universidad de Campiñas – UNICAMP, Campiñas, SP, Brasil.

2. Departamento de Genética Médica, Escuela de Ciencias Médicas, Universidad de Campiñas – UNICAMP, Campiñas, SP, Brasil.

Email: icendes@unicamp.br

Traducido del portugués al español por Melissa Nievas, Enfermera Universitaria. Unidad de Intensivo Cardiovascular, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago de Chile.

RESUMEN

Es reconocido que los factores genéticos están involucrados en la etiología de diversas epilepsias, sin embargo los genes causales se han logrado identificar principalmente en las epilepsias monogénicas, que representan sólo el 1 a 2% de los síndromes epilépticos. El presente artículo describe algunos de los principales genes identificados hasta el momento en los síndromes mendelianos y no mendelianos. También se hace mención de los principales genes involucrados en la etiología de las malformaciones del desarrollo cortical y de las epilepsias mioclónicas progresivas.

Palabras clave: Genes, herencia mendeliana, herencia multifactorial, epilepsia y genética.

INTRODUCCIÓN

Las epilepsias forman un grupo de síndromes neurológicos crónicos derivados de alteraciones de las funciones cerebrales, asociadas o no a otras condiciones patológicas. Los síndromes epilépticos se clasifican en sintomáticos, criptogénicos e idiopáticos (1). En relación a las epilepsias sintomáticas, las crisis epilépticas representan un síntoma de una

lesión estructural en el sistema nervioso; las criptogénicas presentarían una presumible base orgánica, pero sin etiología definida (1,2). Las epilepsias idiopáticas son aquellas sin sustrato lesional conocido, probablemente relacionadas a alguna predisposición genética; idiopático significa que la propia epilepsia es la enfermedad y no un síntoma de alguna otra condición (1,2).

En las décadas de los 50 y 60, algunos estudios epidemiológicos mostraron las primeras evidencias científicas de predisposición genética en diferentes síndromes epilépticos (3, 4). Estudios más recientes en gemelos confirmarían el importante impacto de los factores genéticos en la etiología de las epilepsias (5).

A pesar de reconocer que los factores genéticos están involucrados en la epilepsias, la identificación de los genes que causan o predisponen a la enfermedad ha sido dificultoso, puesto que las epilepsias, particularmente las idiopáticas, son enfermedades complejas. Las enfermedades complejas son definidas como condiciones en que la correspondencia entre genotipo y fenotipo no es completa (6).

Los mayores problemas asociados con el estudio de enfermedades complejas son: **Penetrancia incompleta** (presencia del alelo

que predispone a la enfermedad, pero sin manifestación clínica); **Heterogeneidad genética** (mutaciones en diferentes genes que resultan en un mismo fenotipo); **Herencia poligénica** (la manifestación de la enfermedad necesita de la presencia de mutaciones en múltiples genes) o **multifactorial** (factores genéticos y ambientales influenciando la manifestación clínica de la enfermedad) y; la **alta prevalencia en la población** (6, 7).

GENES Y EPILEPSIAS

Una mutación en una de las sub-unidades de un receptor colinérgico (CHRNA4) fue la primera mutación descrita relacionada con una epilepsia idiopática. Esta se encontró en una familia con epilepsia frontal nocturna autosómica dominante en 1995 (8). En las epilepsias generalizadas, las primeras mutaciones descritas fueron en familias con epilepsia neonatal familiar benigna, en los genes KCNQ2 y KCNQ3, los cuales codifican secuencias de las subunidades de canales de potasio voltaje dependiente (9,10).

En las últimas décadas, se ha identificado un número creciente de mutaciones asociadas a epilepsias, principalmente en síndromes epilépticos monogénicos raros; sin embargo, apenas el 1 a 2% de las epilepsias idiopáticas parecieran ser monogénicas (11). Ejemplos de síndromes monogénicos o mendelianos son las epilepsias del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante y las epilepsias mioclónicas progresivas, en las cuales mutaciones de un único gen son suficientes para producir crisis epilépticas.

Los principales genes relacionados a epilepsias hasta este momento se muestran en la Tabla 1. La mayoría de ellos codifica proteínas de sub-unidades de canales iónicos y una gran parte participa en la generación de otras proteínas que integran esos canales (11). Esta relación resulta bastante plausible, dado que estos canales iónicos forman parte de los procesos de excitabilidad neuronal y, por lo tanto, alteraciones de estas proteínas pueden perturbar el equilibrio en la comunicación entre neuronas, lo que podría resultar en descargas epilépticas. También se reconoce la existencia de genes involucrados en otras vías metabólicas asociadas a epileptogénesis, que si bien pueden tener funciones importantes, aun han sido poco explorados.

Existen otros genes potencialmente relacionados con la epilepsia descritos en la literatura y que no han sido incluidos en la Tabla 1, como el gen BRD2 en epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) (12) y el gen ME2 en diferentes epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs) (13). Esos genes fueron descubiertos en estudios de ligamiento genética, seguido por análisis de asociación, sin embargo aun son necesarios estudios de las mutaciones causales para confirmar esos resultados.

A pesar que desde hace mucho tiempo se ha observado un componente genético en las EGIs, en muy pocos casos se ha determinado

alguna etiología genética (Tabla 1). Las EGIs comprenden varios fenotipos de crisis comunes, incluyendo clásicamente: epilepsia ausencia de la niñez (EAI), epilepsia ausencia juvenil, EMJ y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar (1). En estas epilepsias, las características de los síndromes se superponen y, además de eso, diferentes EGIs pueden ocurrir en una misma familia, lo que dificulta los hallazgos genéticos. El complejo patrón de herencia de las EGIs sugiere una interacción de varios genes de susceptibilidad, de forma que polimorfismos en diferentes genes contribuirían de forma aditiva a la enfermedad (13). De este modo, aunque se han identificado muchos *loci*, pocos genes han sido descritos como causales de EGIs. Uno de esos genes es el *GABRA1*, que fue encontrado alterado en individuos afectados con EMJ en una familia franco-canadiense (14). Mientras tanto y después de diez años, sólo un grupo de investigadores encontró una mutación en ese gen en un niño con EAI (15), reforzando la hipótesis de que el fenotipo de las EGIs comparte una base genética común.

A diferencia de las EGIs, la epilepsia infantil familiar benigna, la neonatal familiar benigna y la neonatal-infantil familiar benigna son síndromes que difieren fenotípicamente y genéticamente, a pesar de su semejanza de nombres (Tabla 1). En el año 2012 fueron descritas mutaciones del gen PRRT2 en 14 (82%) de 17 familias con epilepsia infantil familiar benigna (16). Durante ese mismo año, más de 20 artículos fueron publicados sobre el gen PRRT2 en epilepsia infantil, destacando la importancia de ese gen en esas epilepsias (17).

Otro gen que tiene una gran importancia en la genética de las epilepsias es el gen SCN1A (OMIM #182389). Las mutaciones en este gen pueden causar un espectro de manifestaciones convulsivas que van desde el inicio precoz de crisis febriles aisladas a epilepsia generalizada con crisis febriles plus (GEFs+), lo que representa el fenotipo más grave. Los pacientes con convulsiones febriles aisladas, que generalmente se inician entre los 6 meses y los 4 años de vida, muestran una remisión espontánea alrededor de los 6 años, sin embargo, los pacientes con GEFs+ continúan teniendo crisis febriles y no febriles hasta el final de la vida. Alteraciones en ese mismo gen también han sido descritas en individuos con síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia, siendo el fenotipo más severo y grave asociado a mutaciones del gen SCN1A (Tabla 1). Se ha encontrado mutaciones en heterocigotos en el 70 a 80% de los casos de Dravet; de estas mutaciones el 95% fueron mutaciones *de novo* (mutaciones no encontradas en los padres del individuo afectado), lo que puede explicar por que hermanos o hijos de padres con Dravet pueden no necesariamente ser afectados (18).

Se ha identificado otros genes en síndromes epilépticos sintomáticos mendelianos, donde las crisis serían síntomas de desórdenes más ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central. Dentro de estos se encuentran las malformaciones del desarrollo cortical y las epilepsias mioclónicas progresivas.

TABLA 1. PRINCIPALES GENES RELACIONADOS A EPILEPSIAS HASTA ESTE MOMENTO

EPILEPSIAS CON INICIO EN EL PRIMER AÑO DE VIDA	OMIM*	GEN	PROTEÍNA
Epilepsia neonatal familiar benigna	121200	<i>KCNQ2</i>	Canal de potasio
	121201	<i>KCNQ3</i>	Canal de potasio
Epilepsia neonatal-infantil familiar benigna	607745	<i>SCN2A</i>	Canal de sodio
Epilepsia infantil familiar benigna	605751	<i>PRRT2</i>	Proteína trans-membrana rica en prolina
Síndrome de Ohtahara	612164	<i>STXBP1</i>	Proteína ligante de sintaxina 1
	308350	<i>ARX</i>	Proteína relacionada al homeobox <i>Aristaless</i>
Encefalopatía epiléptica infantil precoz	613477	<i>SPTAN161</i>	Espectrina alfa no eritrocítica 1
	613720	<i>KCNQ2</i>	Canal de potasio
	613721	<i>SCN2A</i>	Canal de sodio
	613722	<i>PLCB1</i>	Fosfolipasa
	614959	<i>KCNT1</i>	Canal de potasio activado por calcio
Encefalopatía mioclónica precoz	609304	<i>SLC25A22</i>	Transportador mitocondrial de glutamato
Espasmos de inicio precoz	300672	<i>STK9/CDKL5</i>	Quinasa dependiente de ciclina
EPILEPSIAS CON CRISIS FEBRILES PREDOMINANTES			
Síndrome de Dravet	607208	<i>SCN1A</i>	Canal de sodio
Epilepsia generalizada con crisis febril plus	604403	<i>SCN1A</i>	Canal de sodio
	604233	<i>SCN1B</i>	Canal de sodio
	611277	<i>GABRG2</i>	Receptor GABA _A
	613060	<i>GABRD**</i>	Receptor GABA _A
Epilepsia ausencia infantil con crisis febril	607681	<i>GABRG2</i>	Receptor GABA _A
Epilepsia y retardo mental restringido al sexo femenino	300088	<i>PCDH19</i>	Protocaderina
EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS			
Epilepsia ausencias de inicio precoz	614847	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (Transportador de glucosa tipo 1)
Epilepsia ausencia infantil	612269	<i>GABRB3**</i>	Receptor GABA _A
	611942	<i>CACNA1H**</i>	Canal de calcio voltaje dependiente
Epilepsia mioclónica juvenil	611136	<i>GABRA1</i>	Receptor GABA _A
	254770	<i>EFHC1</i>	Proteína con dominio EF-hand
	607682	<i>CACNB4**</i>	Canal de calcio voltaje dependiente
	613060	<i>GABRD**</i>	Receptor GABA _A
EPILEPSIAS FOCALES			
Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante	610353	<i>CHRNA2</i>	Receptor nicotínico
Epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos	600513	<i>CHRNA4</i>	Receptor nicotínico
	600513	<i>CHRN2</i>	Receptor nicotínico
	600512	<i>LG11</i>	Proteína rica en leucina
EPILEPSIAS ASOCIADAS A OTROS ALTERACIONES PAROXÍSTICAS			
Epilepsia generalizada con disquinesia paroxística	609446	<i>KCNMA1</i>	Canal de potasio
Epilepsia con disquinesia paroxística inducida por ejercicios	138140	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (Transportador de glucosa tipo 1)
Epilepsia ausencia y ataxia episódica	108500	<i>CACNA1A</i>	Canal de cloro
Epilepsia focal y ataxia episódica	160120	<i>KCNA1</i>	Canal de potasio
Migraña hemipléjica familiar e epilepsia	602481	<i>ATP1A2</i>	Sodio-potasio ATPasa

*OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man®): <http://omim.org/>

** Candidatos a las variantes de estos genes fueron identificados en familias pequeñas con herencia compleja; sin embargo, los efectos de estas variantes en el riesgo de tener la enfermedad aun deben ser confirmados.

Adaptado de Ottman et al., 2010

MALFORMACIONES DE DESARROLLO CORTICAL

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) constituyen una de las principales causas de retraso mental y epilepsia. Cerca del 8% de los pacientes con epilepsia que son tratados en centros especializados son portadores de alguna forma de MDC, lo que corresponde a la primera causa de cirugía de la epilepsia en niños y a la segunda etiología más frecuente de epilepsia refractaria en adultos, siendo sólo superado por las epilepsias del lóbulo temporal asociada a esclerosis hipocámpal (19). Los avances en la comprensión de los mecanismos básicos de la formación de la corteza y las técnicas de resonancia magnética han demostrado que las MDC también pueden derivar de factores genéticos y no solamente de eventos prenatales (20).

La Heterotopía Nodular Periventricular (HNP), que corresponde a una malformación de las etapas de migración neuronal, es caracterizada por la presencia de neuronas heterotópicas próximas a la región ventricular, en una corteza aparentemente normal. Han sido identificados hasta el momento dos genes involucrados en la etiología de la HNP: el gen FLNA (Xq28), que es responsable de una forma de heterotopía periventricular bilateral con un patrón clásico de herencia dominante ligada al cromosoma X (21); el gen ARFGEF2 (20q13.13), que está asociado a una forma de microcefalia autosómica recesiva, epilepsia y retraso del desarrollo cortical (22). Otro gen que está involucrado en varios tipos de malformaciones corticales es el gen WDR62, cuya función no es totalmente conocida. Bilügvar et al., en el año 2010, identificaron mutaciones patológicas en este gen en pacientes con malformaciones tan diversas como la microlisencefalia, agiria, paquigiria, esquicefalia y microcefalia (23).

De esta forma, se descartan (o desechan) las nociones previamente aceptadas en el sentido que una determinada malformación pertenecería exclusivamente a una fase del desarrollo cortical, y que los genes involucrados tendrían funciones limitadas solamente a una etapa de la embriología de la corteza cerebral (24).

EPILEPSIAS MIOCLÓNICAS PROGRESIVAS

Las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) se refieren a un grupo de enfermedades neurodegenerativas con heterogeneidad clínica y genética, generalmente con síntomas debilitantes y gravedad variable. Son enfermedades raras, frecuentemente familiares y caracterizadas por crisis mioclónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y deterioro neurológico progresivo, particularmente con demencia y ataxia (25).

Las etiologías más frecuentes son la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora, la lipofuscinosis neuronal ceroida (LCNs), las encefalomiopatías mitocondriales y las sialidosis (25).

Gran parte de las EMPs tienen herencia genética autosómica recesiva y, por lo tanto, la enfermedad ocurre con mayor frecuencia, aunque no exclusivamente en hijos de padres consanguíneos.

El gen responsable de la enfermedad de Unverricht-Lundborg (OMIM n° 254800) CSTB, codifica para la proteína cistatina B, que es una enzima que pertenece a la familia de los inhibidores de la cisteína proteasa. Esta enzima tiene la función de inhibir la degradación celular después de la liberación de enzimas lisosomales en el citoplasma.

En la enfermedad de Lafora (OMIM n° 254780) dos genes han sido identificados: el gen EPM2 y el gen NHLRC1. El primero en ser identificado fue el EPM2, que codifica la proteína tirosina fosfatasa laforina; se han encontrado mutaciones en ese gen en más del 80% de los pacientes con esta enfermedad. El gen NHLRC1 codifica la proteína malina que es una sub-unidad de la ubiquitina-ligasa 3. Algunos datos sugieren que la proteína malina formaría un complejo funcional con la proteína laforina, promoviendo con ello la ubiquitinación de proteínas involucradas en el metabolismo del glucógeno, esta alteración resultaría en la formación de los cuerpos de Lafora (26).

Las LCNs representan un gran grupo de enfermedades de depósito lisosomal. Estas ocurren en la infancia, adolescencia o en la edad adulta y, en las cuales un lipopigmento autofluorescente se acumula dentro de los lisosomas. Actualmente, ya se han descrito diez formas de LCNs con diferente incidencia alrededor del mundo, así como innumerables variantes (25). Dada la complejidad del diagnóstico molecular, el estándar de confirmación diagnóstica de las diferentes formas de LCN son los hallazgos histopatológicos, a partir de una biopsia de piel de la axila o de conjuntiva ocular (25).

Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas asociadas a diferentes mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Uno de los fenotipos más frecuentemente asociados a EMP es el síndrome de MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rotas rojas – OMIM n°545000). En el 80 a 90% de los casos es causada por la mutación puntual A8344G en el mtDNA; sin embargo, otras 14 mutaciones puntuales en el mtDNA se han asociado al síndrome de MERRF (25). El patrón de herencia es mitocondrial, por lo tanto vía materna. El grado de heteroplasmia (porcentaje de DNA mutante y normal) en los diferentes tejidos, será lo que determinará la variabilidad del fenotipo. Otra EMP que también comparte la herencia mitocondrial es el síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo-Stroke – OMIM n° 540000), siendo la mutación más frecuente la mutación puntual de tipo sentido opuesto en el nucleótido 3243 en el mtDNA.

Las sialidosis también forman parte del grupo de enfermedades lisosomales y están asociadas a una deficiencia primaria de la enzima sialidasa (neuroaminidasa) y, en algunas formas a la deficiencia de betagalactosidasa. Solamente la sialidosis tipo 1 (OMIM n°256550), cuyo inicio es en la adolescencia, se ha asociado a EMP (25).

PRUEBAS MOLECULARES

Las pruebas genéticas consisten en el uso de información genética, tanto para proporcionar diagnósticos más claros en personas con la enfermedad declarada o con sospecha de ella (prueba diagnóstica), como para predecir el posible riesgo de la enfermedad en personas con riesgo aumentado debido a una historia familiar positiva (prueba predictiva) (7). La identificación de un gran número de genes involucrados en la etiología de enfermedades humanas ha resultado en un marcado aumento del uso de estas pruebas en la práctica clínica. Actualmente, más de 2000 pruebas genéticas están disponibles para uso clínico (1), siendo la mayoría dirigidos a trastornos genéticos raros que siguen patrones de herencia mendeliana. Sin embargo, el significado clínico de las pruebas genéticas puede producir confusión, dado que los resultados no siempre son de interpretación evidente y, en algunos casos el significado de la variación genética es incierto (27).

Aunque son diversos los genes que han sido identificados en diferentes síndromes epilépticos, relativamente pocos han tenido utilidad clínica como para ser utilizados como pruebas genéticas en la actualidad (7). Algunos ejemplos de pruebas genéticas con importantes implicancias clínicas son los usados en sospechas de epilepsias del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, epilepsia ausencia de la niñez de inicio precoz, síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara y en las epilepsias con disquinesia paroxística inducida por ejercicio. En esos casos, el test genético establecerá la etiología de la enfermedad, evitando procedimientos adicionales para la confirmación del diagnóstico y también tendrá implicancias para el consejo genético. En algunos casos, como el síndrome de Dravet y en la epilepsia con disquinesia paroxística inducida por ejercicio, también permitirán la optimización precoz de la terapia antiepiléptica.

En las EMPs, el diagnóstico molecular es indicado ante la sospecha de encefalomiopatías mitocondriales y de la enfermedad de Unverricht-Lundborg. En las encefalomiopatías mitocondriales, la confirmación diagnóstica es realizada clásicamente mediante una biopsia muscular, no obstante una biopsia negativa para las fibras rojas rasgadas no excluye totalmente el diagnóstico de MERRF o MELAS (28). De esta forma, el análisis molecular del mtDNA puede significar una confirmación diagnóstica de manera precisa y poco invasiva, así como detectar la presencia de portadores asintomáticos de enfermedades mitocondriales (25).

CONSIDERACIONES FINALES

La identificación de los genes causales o que influyen el riesgo de epilepsias tiene importantes implicancias en la pesquisa y en la práctica clínica de las epilepsias. En el contexto de la pesquisa, el estudio de los efectos neurofisiológicos y del desarrollo neurológico de las mutaciones de genes identificados, pueden dilucidar los procesos básicos subyacentes a la susceptibilidad a las crisis. Esta información puede llevar al desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a interve-

nir los mecanismos específicos o a formas de prevención de la epileptogénesis. En la práctica, la utilización de la información genética puede ser utilizada, tanto para clarificar el diagnóstico en personas que ya saben que padecen, o en aquellas en las que se sospecha una epilepsia (7). Adicionalmente, una de las áreas más promisorias de la pesquisa genética de las epilepsias es la fármaco-genómica, que consiste en la búsqueda de variantes genéticas asociadas a la eficacia y a la tolerancia a los tratamientos. El uso de pruebas genéticas en variantes asociadas a respuesta a tratamientos, podrían tener beneficios clínicos evidentes (7).

Las nuevas tecnologías en el área de la genética molecular han permitido, por ejemplo, la genotipificación a gran escala de SNPs (polimorfismos de base única) y el secuenciamiento paralelo en masa. El análisis de variaciones del número de copias génicas, las llamadas CNVs (del inglés copy number variation) forman parte de este progreso en los estudios moleculares. Fanciulli y colaboradores, el 2012, identificaron micro-delecciones en el gen LGI1 a través del análisis de CNVs en familias con epilepsia del lóbulo temporal autosómico dominante con síntomas auditivos, que eran negativas para mutaciones puntuales en el secuenciación directa de los exones de ese gen (29).

La secuenciación de nueva generación ha permitido la identificación de nuevos genes en epilepsias esporádicas, caracterizadas por crisis de difícil control y combinación de retrasos en el desarrollo, encefalopatía epiléptica entre otras (30). A través de la secuenciación completa de exoma (WES – whole exome sequencing) de 10 trios compuestos de padres no afectados y un hijo con epilepsia esporádica, en 2013 Veeramah y colaboradores encontraron mutaciones en genes conocidos o con posible significación en la excitabilidad neuronal. Cuatro de ellos tenían mutaciones en genes previamente descritos en pacientes con epilepsias graves de inicio precoz (dos en SCN1A, uno en CDKL5 y otro en EEF1A2). En tres niños las variantes estaban en genes con funciones que son posiblemente relevantes en epilepsias (KCNH5, CLCN4 y ARHGAP15). Los autores sugieren que WES sería de utilidad en el diagnóstico genético molecular de epilepsias esporádicas en niños, especialmente en crisis de inicio precoz y de difícil control (30).

La identificación de genes involucrados en la etiología de las diversas formas de epilepsias, no sólo expandirá el conocimiento acerca de las vías moleculares involucradas en la epileptogénesis, sino que además podría tener una gran repercusión en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las crisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
2. Yacubian EMT. Crises generalizadas dentro do context da proposta de classificação das crises e síndromes epilépticas. In: Arthur Cukiert. *Epilepsias Generalizadas*. São Paulo, 2006; 41-49.
3. Lennox WG. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *JAMA* 1951; 146:529-536.
4. Metrakos JD, Metrakos K. Genetics of convulsive disorders: II-Genetics and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology* 1961; 11:474-483.
5. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: A twin study. *Epilepsy Res* 2011; 97:103-111.
6. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 256:2037-2048.
7. Ottman R, Hirose S, Jain S et al. Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010; 51(4): 655-670.
8. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet.* 1995; 11(2): 201-203.
9. Charlier C, Singh NA, Ryan SG et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet.* 1998; 18(1):53-55.
10. Singh NA, Charlier C, Stauffer D et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet.* 1998; 18(1):25-29.
11. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008; 50:648-654.
12. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003; 73(2):261-270.
13. Greenberg DA, Cayanis E, Strug L et al. Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005; 76(1):139-146.
14. Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002; 31(2):184-189.
15. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol.* 2006; 59(6):983-987
16. Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90:152-160.
17. Helbig I, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(2):179-185.
18. Vadlamudi L, Dibbens LM, Lawrence KM et al. Timing of de novo mutagenesis--a twin study of sodium-channel mutations. *New Eng. J. Med.* 2010; 363:1335-1340.
19. Semah F, Picot MC, Adam MD et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256-1262.
20. Francis F, Meyer G, Fallet-Bianco C et al. Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur J Neurosci* 2006; 23(4):877-893.
21. Fox JW, Lamperti ED, Ekşioğlu YZ et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21(6):1315-1325.
22. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet.* 2004; 36(1):69-76.
23. Bilgüvar K, Öztürk AK, Louvi A, et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010; 467(7312):207-210.
24. Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one doesn't always make two. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(3):333-339.
25. Lopes-Cendes I, Cendes F, Montenegro MA. *Epilepsias mioclônicas progressivas*. Fascículo da 6a Escola Latino-Americana de Verão em Epilepsia (LASSE 2012) - ILAE. São Paulo, 2012.
26. Romá-Mateo C, Sanz P, Gentry MS. Deciphering the role of malin in the lafora progressive myoclonus epilepsy. *IUBMB Life* 2012; 64(10):801-808.
27. Beaudet AL. Which way for genetic-test regulation? Leave test interpretation to specialists. *Nature* 2010; 466:816-817.
28. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. In: Rosemer RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. *The molecular and genetics basis of neurological diseases*. 2. ed. Boston, 1997; 201-235.
29. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L et al. LGI1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology* 2012; 78(17):1299-1303.
30. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013 May 3. [Epub ahead of print].

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

EPILEPTIC SYNDROMES IN INFANCY, CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

DRA. ISABEL MARGARITA LÓPEZ S. (1), DRA. XIMENA VARELA E. (1), DRA. SILVIA MARCA G. (2)

1. Unidad de Neurología de Niños y Adolescentes, Departamento de Pediatría, Centro Avanzado de Epilepsias, Clínica Las Condes.
2. Becada de Electroencefalografía y Epilepsias, Centro Avanzado de Epilepsias, Clínica Las Condes.

Email: ilopez@clc.cl

RESUMEN

En la edad pediátrica las epilepsias son frecuentes, con manifestaciones clínicas diversas y edad-dependientes. El reconocimiento preciso de los diferentes síndromes y epilepsias es importante para determinar un tratamiento y pronóstico adecuados. Cerca de un 70% de las epilepsias en niños tiene una buena respuesta a tratamiento médico o remisión espontánea y buen pronóstico en el largo plazo; se agrupan aquí las formas idiopáticas ya sea generalizadas como focales. Un grupo menor, pero no menos importante, es refractario a fármacos antiepilépticos, destacando las Encefalopatías Epilépticas que implican un mal pronóstico neurológico y un grupo de pacientes refractarios que serán candidatos a otras alternativas de tratamiento, como cirugía de la Epilepsia. Se revisan los principales conceptos que subyacen a la actual clasificación de Síndromes Electroclínicos y Epilepsias de ILAE y las características de algunos síndromes electro-clínicos atendiendo a su frecuencia, relevancia de un diagnóstico preciso y aportes recientes de significación.

Palabras clave: Síndromes epilépticos pediátricos, epilepsias del niño, síndromes electroclínicos.

SUMMARY

Epilepsy is a common condition in the pediatric age, with age-dependent and heterogeneous clinical manifestations. A

successful approach to treatment and prognosis requires the precise recognition of the diverse syndromes and epilepsies. Near 70% of pediatric epilepsies, especially de idiopathic focal and generalized syndromes, are responsive to medical treatment or have spontaneous remission and a positive long-term prognosis. A smaller but not less important group is refractory to antiepileptic drugs and will need other treatment options such as epilepsy surgery. Here we discuss the main concepts underlying the ILAE Classification of Electroclinical syndromes and Epilepsies and the characteristics of some syndromes attending to its frequency, relevance of precise diagnosis and recent advances.

Key words: Pediatric epilepsy syndromes, childhood epilepsy, electroclinical syndromes.

INTRODUCCIÓN

La Epilepsia o las Epilepsias son un complejo sintomático, con diversidad de etiología, características clínicas, electrofisiológicas, de imágenes y patológicas. En la edad pediátrica se distingue diferentes Epilepsias y Síndromes Epilépticos cuyo denominador común es la predisposición a presentar crisis recurrentes, sin embargo con muy diferente pronóstico, respuesta a tratamiento y comorbilidades. Su diagnóstico acucioso es clave para desarrollar una adecuada estrategia de manejo y tratamiento y así proporcionar la mejor calidad de vida a nuestros pacientes. Para ello es necesario identificar el(los) tipo(s) de crisis, información que se

conjugará con otras características clínicas como edad de inicio, condición neurológica, factores etiológicos, antecedentes familiares, características del EEG, de las neuroimágenes y resultados de otros estudios complementarios.

Los síndromes epilépticos pediátricos se presentan en el contexto de un cerebro que está teniendo marcados cambios en su estructura y funcionamiento, por lo tanto sus características clínicas y eléctricas se influyen fuertemente por modificadores edad-dependientes. En este contexto es posible observar sobreposición de características clínicas entre dos cuadros del mismo o incluso de otro grupo etario, lo cual agrega dificultad al reconocimiento certero del síndrome; también ocurre la evolución de un síndrome a otro en función de la edad o cambios en el perfil evolutivo de una epilepsia que por ejemplo, de ser refractaria, pasa a tener buena respuesta a fármacos antiepilépticos (FAEs). A su vez, la condición de activo cambio de la estructura cerebral, agrega vulnerabilidad a condiciones como las encefalopatías epilépticas, que devienen en deterioro cognitivo y neurológico permanentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es una condición frecuente en todas las etapas de la niñez y adolescencia. Los estudios en niños en cuanto a su incidencia, aportan datos generalmente limitados a algunos grupos o situaciones específicas. La mayor incidencia, entendida como casos nuevos/año, ocurre en los primeros meses de vida, con cifras de hasta 130/100.000 (1), con una caída a 40/100.000 después del primer año, para permanecer relativamente estable durante la primera década de vida. En la edad adolescente la incidencia nuevamente disminuye a 20/100.000, cifra que se mantiene similar en la edad adulta. En países desarrollados, un 50% de las epilepsias se inician en la niñez o adolescencia. En cuanto a la incidencia de síndromes específicos, para síndrome de West es de 2-7/10.000 RN vivos (1, 2); Epilepsia focal benigna con espigas centro-temporales (BECTS) tiene una incidencia de 14-24% en las epilepsias de nuevo diagnóstico en menores de 15 años (3); la Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) y la Epilepsia de Ausencia corresponden cada una a cerca de un 1% del total de nuevos casos diagnosticados de epilepsia (4).

La prevalencia de epilepsias, entendida como los casos observados en un momento, es mayor que la incidencia y se estima entre 2,7-40/1000. Las cifras reportadas son menores en países desarrollados en comparación con estudios realizados en África, América Latina o Asia.

CLASIFICACIÓN DE EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILEPTICOS

Clásicamente las epilepsias y síndromes epilépticos se han clasificado en función de dos ejes:

- a) **Sitio de origen de las crisis:** generalizados/parciales.
- b) **Etiología:** idiopáticos/criptogénicos/sintomáticos (6).

Aunque esta dicotomía tiene utilidad práctica, es ampliamente conocida y ha sido utilizada por los clínicos en forma extendida durante dos dé-

cadass, ha sido objeto de críticas que han llevado a una nueva propuesta en 2010 (7). En primer lugar se plantea que los términos generalizado/parcial no significan lo mismo si hablamos de crisis o de síndromes; ejemplos de ello son los espasmos epilépticos aparentemente "generalizados" que se observan en el contexto de una epilepsia focal como ocurre en el Síndrome de West, o las crisis focales en el Síndrome de Dravet, producto de una mutación en el gen *SCN1A*.

En segundo lugar se propone una nueva clasificación etiológica, principalmente atendiendo a la explosión de avances genéticos y de neuroimágenes que han permitido precisar causas y fisiopatología de varios cuadros; se desincentiva el término "idiopático", entendido como sinónimo de genético, benigno y con excelente respuesta a tratamiento farmacológico, a la luz de la descripción de un número progresivamente mayor de alteraciones genéticas en síndromes epilépticos cuya evolución dista de ser benigna; por otra parte algunos autores cuestionan el carácter de benigno o idiopático de algunos síndromes bien definidos como BECTS en que se ha descrito alteraciones del aprendizaje, lenguaje y conductuales y, evoluciones atípicas como el síndrome opercular; asimismo este cuadro se ha asociado a otros síndromes de pronóstico reservado, como Síndrome de Landau Kleffner y Estado Epiléptico durante el Sueño (ESES), planteándose que forman un continuo (8). El término "criptogénico", definido como presumiblemente sintomático pero sin evidencias de ello, se deja de lado considerando que su aplicación es dependiente de la acuciosidad del estudio etiológico y de la disponibilidad de recursos tecnológicos. De este modo se propone clasificar las causas subyacentes a las Epilepsias en:

- a) **Genéticas:** la epilepsia es el resultado directo de una alteración genética, en que las crisis epilépticas son una manifestación central; p.e. Síndrome de Dravet y gen *SCN1A*.
- b) **Estructurales-metabólicas:** hay una condición estructural o metabólica que tiene un riesgo demostradamente mayor de desarrollar epilepsia; incluye lesiones adquiridas (AVE, trauma, infecciones), lesiones de origen genético (Esclerosis Tuberosa, alteraciones del desarrollo cortical) entendiendo que hay una lesión estructural entre el defecto genético y la epilepsia.
- c) **De causa desconocida.**

Así la clasificación actualmente en uso reconoce las siguientes categorías:

- Síndromes electro-clínicos,** ordenados por edad de inicio, se restringe a un grupo de entidades clínicas que se identifican de forma fiable por un conjunto de características electroclínicas.
- Constelaciones distintivas:** representan constelaciones clínicamente diferenciadas sobre la base de lesiones específicas u otras causas; su reconocimiento tiene relevancia para el tratamiento.
- Epilepsias estructurales/metabólicas,** secundarias a factores etiológicos definidos, pero que no se ajustan a un Síndrome electro-clínico específico.
- Epilepsias de causa desconocida.** (Tabla 1).

TABLA 1. SÍNDROMES ELECTROCLÍNICOS Y OTRAS EPILEPSIAS

SÍNDROMES ELECTROCLÍNICOS ORGANIZADOS POR EDAD DE INICIO (A)	EPILEPSIAS DE CAUSA DESCONOCIDA
<p>PERIODO NEONATAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia neonatal familiar benigna (BFNE) - Encefalopatía mioclónica temprana (EME) - Síndrome de Ohtahara <p>LACTANCIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia de la infancia (del lactante) con crisis focales migratorias - Síndrome de West - Epilepsia mioclónica de la infancia (del lactante) (MEI) - Epilepsia benigna de la infancia (del lactante) - Epilepsia benigna de la infancia (del lactante) familiar - Síndrome de Dravet - Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos <p>NIÑEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crisis febriles plus (FS+) (puede empezar en la lactancia) - Síndrome de Panayiotopoulos - Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (previamente astáticas) - Epilepsia benigna con puntas centrotemporales (BECTS) - Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE) - Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut) - Epilepsia con ausencias mioclónicas - Síndrome de Lennox-Gastaut - Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño (CSWS) (b) - Síndrome de Landau-Kleffner (LKS) - Epilepsia ausencia infantil (CAE) <p>ADOLESCENCIA - EDAD ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia ausencia juvenil (JAE) - Epilepsia mioclónica juvenil (JME) - Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas únicamente - Epilepsias mioclónicas progresivas (PME) - Epilepsia autosómica dominante con características auditivas (ADEAF) - Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal - Relación menos específica con la edad - Epilepsia familiar focal con focos variables (infancia a edad adulta) - Epilepsias reflejas 	<ul style="list-style-type: none"> - Condiciones con crisis epilépticas que no se diagnostican tradicionalmente como una forma de epilepsia per se - Crisis neonatales benignas (BNS) - Crisis febriles (FS) <p>CONSTELACIONES DISTINTIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia temporal mesial con esclerosis del hipocampo (MTLE with HS) - Síndrome de Rasmussen - Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico - Epilepsia hemiconvulsión-hemiplejía - Las epilepsias que no encajen en ninguna de estas categorías diagnósticas se pueden distinguir primero por la presencia o ausencia de una condición conocida estructural o metabólica (supuesta causa) y luego por la forma primaria de inicio de las crisis (generalizadas vs focales) <p>EPILEPSIAS ATRIBUÍDAS A Y ORGANIZADAS SEGÚN CAUSAS ESTRUCTURALES-METABÓLICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc) - Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, etc) - Tumor - Infección - Trauma - Angioma - Lesiones perinatales - Accidentes cerebrovasculares etc...

a) la disposición de los síndromes electroclínicos no refleja la etiología; b) algunas veces denominado Estatus Epilepticus durante el Sueño Lento (ESES). Ref. (7).

DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIAS Y SÍNDROME EPILÉPTICOS

El diagnóstico se ha basado en la evaluación clínica y principalmente en los resultados que entregan los exámenes de EEG y Neuroimágenes. Se enfatiza los siguientes elementos:

- **Identificación del tipo de crisis** y definir si su presencia debe ocurrir, puede ser parte o excluye el diagnóstico.
- **Edad de inicio:** en muchos síndromes hay rangos de edades de inicio que son distintivos, sin embargo en otros no hay consenso en cuan estrictamente aplicar este criterio.
- **Perfil progresivo:** evidencia que sugiera que hay un proceso neurodegenerativo o de deterioro del neurodesarrollo que depende de la epilepsia y que afecta la evolución del síndrome, como ocurre en las Encefalopatías Epilépticas condiciones en las cuales el deterioro neurológico es consecuencia principalmente de la actividad epiléptica, a diferencia del deterioro secundario a una alteración metabólica, degenerativa o encefalítica subyacente.
- **EEG interictal:** determinar si los hallazgos del registro son condición necesaria, pueden observarse en algunos casos o excluyen el diagnóstico.
- **Signos y síntomas interictales asociados:** en particular aquellos derivados del examen neurológico y neuropsicológico, distinguiendo aquellos déficits atribuibles a la causa de la epilepsia p.e, hemiparesia en un paciente con quiste pencefálico, de aquellos secundarios a la farmacoterapia, o de los que genera la propia epilepsia, p.e. en una Encefalopatía Epiléptica.
- **Mecanismos fisiopatológicos:** alteraciones estructurales permanentes que pueden ser generalizadas o localizadas; enfermedades o alteraciones genéticas que causan epilepsia p.e. Síndrome de Angelman; mecanismos genéticos específicos que son propios de un síndrome y que lo diferencian de otros p.e. Síndrome de Dravet, Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE) (9).

APORTES DESDE LA GENÉTICA AL RECONOCIMIENTO, CLASIFICACIÓN Y COMPRESIÓN DE LAS EPILEPSIAS

Un importante cuerpo de conocimiento generado desde la genética, que promete acrecentarse en los próximos años, ha alimentado el área de epilepsias pediátricas aportando a la comprensión de los mecanismos básicos que la subyacen. A los ya conocidos exámenes diagnósticos de uso clínico, que corroboran enfermedades malformativas, síndromes neurocutáneos o errores innatos del metabolismo que tienen como manifestación relevante la epilepsia, se agrega la investigación en epilepsias monogénicas, incluyendo epilepsias familiares (Epilepsia familiar neonatal benigna, GEFS+, ADNFLE), y Encefalopatías Epilépticas causadas por mutaciones de *novo* en genes específicos (Tabla 2). En el caso de las epilepsias familiares, ha sido elemento fundamental contar con familias numerosas con muchos miembros afectados. De otro lado, los avances en Encefalopatías Epilépticas ejemplifican la relevancia de tener una caracterización detallada del fenotipo clínico y EEG, tarea en que la escuela francesa ha sido pionera. El caso de Síndrome de Dravet es ejemplo de una entidad individualizada con criterios clínicos y EEG mucho antes que su mecanismo básico fuese identificado. La descrip-

ción clínica precisa y detallada permite el reconocimiento de nuevos síndromes -como Epilepsia de la Infancia (del lactante) con crisis focales migratorias- y desde allí orientar los estudios genéticos.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LAS EPILEPSIAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES

Considerando que la data disponible es limitada, se estima que en general entre 65-75% de los niños que inician epilepsias, logran una remisión completa en el largo plazo, en tanto que 10-15% evolucionan a epilepsias refractarias (10, 11). Es interesante señalar que se estima en 20-40% de pacientes con epilepsias recién diagnosticadas que tienen remisiones espontáneas, sin tratamiento o con tratamientos con FAEs a mínimas dosis (12). La respuesta a tratamiento en niños (13), es a primera vista similar a lo observado en adultos (14), un 46% remite por más de un año con el primer FAE, 19% con el segundo y 9% con otros esquemas; sin embargo cabe hacer notar que en niños, un porcentaje mayor de los que fracasan con el primer fármaco, logran buena respuesta posterior (58% vs 32%). El mejor predictor de buen pronóstico se asocia a epilepsias "idiopáticas", ya sean generalizadas o focales. Por otra parte el grupo de mal pronóstico se relaciona con una etiología sintomática, con tipo de crisis (espasmos, crisis tónicas, atónicas, parciales sintomáticas/criptogénicas) menor edad de inicio e historia de crisis febriles (CF).

A continuación se discuten algunos Síndromes Electroclínicos, incluidos en la Clasificación de ILAE (Tabla 1), atendiendo a criterios de frecuencia, relevancia de un diagnóstico preciso y aportes recientes de significación.

A. Período Neonatal

a. Epilepsia Neonatal Familiar Benigna

También denominadas crisis del tercer día, tienen una incidencia de 14.4/100 000 RN vivos, sin predominio de sexo. Se inician entre 2-5 días de vida en neonatos con historia familiar de crisis neonatales, sanos, sin factores precipitantes. Son crisis clónicas o tónicas breves, de 1-2 min, con frecuencia de 20-30/día, presentes durante el sueño o al despertar. El EEG interictal es normal o con anomalía focal o multifocal. El EEG ictal muestra aplanamiento generalizado y sincrónico de 5-19s de duración, seguido por descarga focales o generalizadas de espigas, o punta-onda lenta.

La herencia es AD habiéndose identificado más de setenta mutaciones en el gen *KCNQ2* y algunas en *KCNQ3*; ambos genes codifican para subunidades de canales de K voltaje dependiente. Los antecedentes familiares son característicos, la evaluación neurológica y los estudios complementarios son normales.

Generalmente remiten sin farmacoterapia específica. Es posible administrar benzodiazepinas, fenobarbital (PB) o fenitoína (PHT). Las crisis remiten entre 1-6m después del inicio. El pronóstico es generalmente bueno, un 11% presentará crisis febriles y 7% desarrolla problemas de aprendizaje. Excepcionalmente evolucionan a una encefalopatía epiléptica fármaco-resistente (15).

b. Síndrome de Ohtahara (SO) o Encefalopatía epiléptica infantil precoz
Es la Encefalopatía Epiléptica edad-dependiente más precoz y menos frecuente. Debuta en los dos primeros meses de vida, en su mayoría antes del décimo día de vida. Las crisis corresponden a espasmos tónicos frecuentes, aislados o en salvas de hasta 10 segundos que ocurren tanto en sueño como en vigilia. En un tercio a la mitad de los casos se asocian a crisis focales motoras o a mioclonías masivas. El patrón EEG corresponde a estallido supresión (E-S) caracterizado por paroxismos de ondas lentas de alto voltaje, con espigas multifocales sobrepuestas, que alternan con un trazado plano o de muy baja amplitud. En los casos secundarios a lesión o malformación, se

observan asimetrías o alteraciones focales. No hay grafoelementos normales del sueño. El EEG ictal corresponde a atenuación difusa de la actividad de base con ritmos rápidos (RR) de bajo voltaje asociados (electrodecremento).

El examen neurológico es anormal con alteraciones del tono: hipotonía o espasticidad, frecuentemente asimétrica. La etiología es heterogénea, lo más frecuente son las alteraciones estructurales del SNC, luego enfermedades metabólicas: encefalopatía de Leigh y citopatías mitocondriales entre otras, y alteraciones genéticas por mutaciones en genes reguladores de funciones neuronales o interneuronales (Tabla 2).

TABLA 2. GENES ASOCIADOS A ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS EN NIÑOS MENORES

GEN	LOCUS	VARIANTE GENÉTICA	FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA	ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA Y OTROS	EVOLUCIÓN
ARX	Xp22.13	EIEE-1	Activador y represor transcripcional	<ul style="list-style-type: none"> • SO, SW • Síndrome de Crisis mioclónicas ligadas al X, espasticidad y discapacidad intelectual • Encefalopatía epiléptica-disquinética idiopática infantil 	RM severo/ profundo Evoluciona a SW (75%), después a SLG (60%)
CDKL5	Xp22	EIEE-2	Serina-treonina kinasa	<ul style="list-style-type: none"> • EE de inicio neonatal • SW + fenotipo Rett like 	RM severo a profundo Crisis polimorfas
SLC25A22	11p15.5	EIEE-3	Transportador de glutamato mitocondrial	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía mioclónica precoz • SO 	RM severo a profundo
STBP1	9q34.1	EIEE-4	Modulador de liberación de vesículas sinápticas	<ul style="list-style-type: none"> • SO, SW • EE no sindrómica (primer año de vida) discapacidad intelectual no sindrómica y epilepsia 	RM severo a profundo
SPTAN1	9q33-q34	EIEE-5	Proteína del citoesqueleto	<ul style="list-style-type: none"> • SW 	RM severo
PLCB1	20p12.3	EIEE-12	Enzima involucrada en las señales celulares	<ul style="list-style-type: none"> • SO, SW 	
MAGI2	7q11.23-q21.1	(-)	Proteína de andamiaje sináptico	<ul style="list-style-type: none"> • SW 	
PNKP	19q13.33	EIEE-10	Enzima involucrada en la reparación del DNA	<ul style="list-style-type: none"> • EE de inicio precoz no sindrómica. microcefalia, alteraciones del comportamiento 	Retraso DPM severo
PNPO	17q21.32	(-)	Enzima de la cascada de activación de la piridoxina	<ul style="list-style-type: none"> • EE de inicio precoz no sindrómica. consanguinidad, Apgar bajo, Sin respuesta a piridoxina, patrón EEG E-S 	Alta mortalidad Retraso DPM severo
KCNQ2	20 q 13.3	EIEE-7	Canales de potasio voltaje-dependiente	<ul style="list-style-type: none"> • SO • crisis neonatales familiares benignas 	Control parcial de crisis en algunos casos

Adaptado de: Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol.* 2012 Jan;46(1):24-31.

EE: encefalopatía epiléptica; EIEE: early infantile epileptic encephalopathies; SO: Síndrome de Ohtahara; SW: Síndrome de West; SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut

Entre los 2-6 meses de vida el patrón de E-S disminuye, transformándose en hipsarritmia. Posteriormente a la edad de un año, evoluciona hacia espiga onda lenta difusa o espigas multifocales (SLG). La respuesta a farmacoterapia es decepcionante, ACTH y/o corticoides son a veces útiles. Se han utilizado altas dosis de vitamina B6 así como ácido valproico (VPA), vigabatrina (VGB), hidrato de cloral o dieta cetogénica, con pobres resultados. Algunos pacientes se benefician del tratamiento quirúrgico. El pronóstico del SO es desfavorable, 8/16 pacientes reportados por Ohtahara fallecieron y el resto quedó con secuelas neurológicas importantes (16).

B. Período de Lactante

a. Epilepsia de la infancia (del lactante) con crisis focales migratorias

Es una encefalopatía epiléptica que debuta antes de los 6 meses y evoluciona hacia crisis focales subcontinuas que migran de una región a otra de la corteza cerebral, asociado a un importante deterioro del DPM. Se inicia entre la primera semana y los 7 meses de vida, con un promedio de 3 meses. Las crisis se caracterizan por manifestaciones motoras y autonómicas, con generalización secundaria en la mitad de los pacientes. Se describe desviación oculo-cefálica, sacudidas laterales de los ojos, mirada fija, sacudidas clónicas palpebrales, hipertonía o clonías de una extremidad o de un hemicuerpo, masticación, apneas, eritema facial, cianosis y salivación. El EEG interictal muestra un enlentecimiento basal, con asimetría fluctuante y puntas multifocales que no se activan en el sueño. Los husos de sueño son escasos y asimétricos. El EEG ictal se caracteriza por actividad *theta* rítmica que comienza en una región y se extiende progresivamente a regiones vecinas disminuyendo de frecuencia. Las crisis se superponen, una crisis comienza antes que finalice la anterior; la actividad ictal es continua y migrante, conformando estados epilépticos. La topografía de las descargas se correlacionan con la semiología clínica.

Al final del primer año de vida, las crisis se presentan en "clusters" de varias semanas de duración, asociándose a deterioro cognitivo. Las mioclonías y los espasmos epilépticos son infrecuentes. En el examen neurológico destaca hipotonía axial, sialorrea, trastorno de la deglución, ausencia de prehensión voluntaria, contacto ocular inestable, la RM cerebral no muestra malformación cortical (17). Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *KCNT1* (19) y en el gen *TBC1D24*, esta última en dos hermanos afectados (20).

La evolución es hacia una microcefalia adquirida y epilepsia fármaco-resistente; tanto FAEs como corticoides son ineficaces. Hay reportes de control de crisis con dosis altas de benzodiazepinas, asociadas a stiripentol, o con bromuros. Algunos niños mueren antes del primer año de vida, por crisis particularmente frecuentes y complicaciones respiratorias.

b. Síndrome de West

Descrito por West en 1841 (20), se define por la tríada de espasmos infantiles, retraso/deterioro del DPM e hipsarritmia (21). Las crisis de espasmos epilépticos son contracciones axiales breves y bruscas, que duran entre 0.2 a 2 segundos, más frecuentes en flexión que en extensión, que se repiten en salvas, separados por 5-20 seg. Pueden acompañarse de llanto o limitarse a una contracción del cuello o elevación de los ojos. Las asimetrías o elementos focales en los movimientos de ojos, cabeza o extremidades, automatismos o *nistagmus*, orientan hacia una lesión cerebral. La frecuencia diaria de crisis es alta, sobre todo en transiciones sueño-vigilia. Puede haber crisis focales, previas o conjuntas a los espasmos. El desarrollo psicomotor (DPM) inicial puede ser normal o anormal según la etiología, luego ocurre una regresión global, que no se correlaciona con la frecuencia de los espasmos, pero sí con las anomalías interictales.

TABLA 3. ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EEG DE SÍNDROMES DE OHTAHARA, WEST Y LENNOX-GASTAUT

	SÍNDROME OHTAHARA	SÍNDROME WEST	SÍNDROME LENNOX-GASTAUT
Descripción	1976 por Ohtahara	1841 por West	1950 por Gastaut
Edad de inicio	0-3 meses	4-8 meses	2-7 años
Tipo de crisis	Espasmos tónicos Crisis focales	Espasmos masivos Crisis focales (25 % de los casos)	Crisis tónicas (1) Ausencias atípicas (2) Crisis atónicas (3)
EEG interictal	Estallido- supresión	Hipsarritmia	Complejos espiga-onda lenta
EEG ictal	E-S o electrodecremento	Electrodecremento	Actividad rápida de bajo voltaje, de frecuencia y amplitud creciente complejos espiga-onda lenta polipuntas ondas o punta onda generalizadas
Genes asociados	<i>ARX-CDKL5-SLC25A22 - STXBP1- KCNQ2</i>	<i>ARX-CDKL5-SLC25A22 - STXBP1-SPTAN1 PLCbeta1, MAGI2 y PNKP</i>	
Pronóstico	Desfavorable	Desfavorable	Desfavorable

El EEG interictal típico es la hipsarritmia caracterizada por una desorganización completa del trazado de base, con ondas lentas de alto voltaje, bilaterales y simétricas, con espigas multifocales irregulares. Este aspecto es continuo tanto en sueño como en vigilia; en sueño las espigas tienden a sincronizar dando el aspecto de un trazado fragmentado. En 33% de los pacientes se describen hipsarritmias atípicas o modificadas. El EEG ictal muestra una onda lenta de gran amplitud seguida de atenuación de voltaje (electrodecremento), asociada a ritmos rápidos o en ocasiones, sólo actividad rápida de bajo voltaje.

Un 75% de los SW son sintomáticos, entre 7-13% son secundarios a Esclerosis Tuberosa. El SW idiopático es poco frecuente (5%), se caracteriza por un DPM previo normal, espasmos simétricos e hipsarritmia típica. La etiología es el principal factor para el pronóstico cognitivo y de la epilepsia (Tabla 4). En el corto plazo el 50% de los casos sintomáticos y el 80% de los criptogénicos, responde clínicamente desde el inicio del tratamiento (ACTH o VGB), desapareciendo la hipsarritmia (22). A los 3 años de seguimiento, solo un 16% de los niños con SW tienen un desarrollo normal (23). En el largo plazo entre 11-17% tienen inteligencia normal, observándose una alta mortalidad de hasta un 30%, concentrada en los tres primeros años de vida (24). Aportan a un mejor pronóstico: DPM normal previo, regresión psicomotora poco importante, ausencia de causa reconocible, ausencia de signos neurológicos focales y de otro tipo de crisis, tratamiento precoz y respuesta rápida al tratamiento. Un 12 % de los SW evolucionan a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

En el tratamiento se ha demostrado la utilidad de corticoides, prednisona, ACTH natural y sintética, hidrocortisona, metilprednisolona, exis-

tiendo variedad de esquemas de dosis y duración. ACTH es más eficaz que prednisona y una mayor dosis se relaciona con mejor respuesta. Los efectos secundarios son el mayor inconveniente del uso de corticoides. VGB es más eficaz en pacientes que inician tratamiento antes de los 3 meses de vida, con mejor eficacia en Esclerosis Tuberosa y en displasias corticales focales. Su mayor problema es el riesgo de disminución del campo visual que depende de las dosis acumulativas. Otros FAEs que han reportado eficacia son VPA, clobazam, nitrazepam y altas dosis de piridoxina. Con los nuevos FAEs como topiramato (TPM), felbamato, zonisamida, levetiracetam (LEV), la tasa de respuesta es baja. La dieta cetogénica ha mostrado utilidad en algunos casos.

c. Síndrome de Dravet (SD) o Epilepsia Mioclónica Severa del lactante descrita en 1978, es una entidad epiléptica compleja caracterizada por crisis polimorfas y resistentes a tratamiento, asociadas a la instalación progresiva de trastornos cognitivos y de la personalidad. Su incidencia es de 1/30.000-40.000 y representa el 5% de las epilepsias que debutan en el primer año de vida. En la fase inicial hay crisis clónicas generalizadas o hemigeneralizadas, subfebriles, prolongadas, que pueden evolucionar a estado epiléptico. También pueden asociarse a crisis reflejas por agua caliente. En esta fase tanto DPM como examen neurológico y neuroimágenes son normales. El EEG es habitualmente normal, sin embargo algunos pacientes pueden tener fotosensibilidad y un enlentecimiento *theta* en las regiones centro-parietales. En la segunda fase entre 1-6 años, los estados epilépticos son menos frecuentes, aparecen crisis mioclónicas y se observan además ausencias atípicas con un componente mioclónico frecuente. En un 40-50 % de los casos se presentan crisis focales complejas, de semiología variable

TABLA 4. ETIOLOGÍA DE SÍNDROME DE WEST

ETIOLOGÍA	CAUSAS	
Sintomática 75%	Malformaciones cerebrales 30%	Agenesia del cuerpo calloso, polimicrogiria, agiria-paquigiria, lisencefalia, hemimegaencefalia, displasias corticales focales, esquizencefalia
	Síndrome neurocutáneos	Esclerosis tuberosa (7-13%), Neurofibromatosis, Incontinencia Pigmenti, Hipomelanosis de Ito
	Cromosómicas	Síndrome Down, XXY, 22q, 17p13.3del, Inv/dup15, 1p36del, del1q36 1ptel,
	Genéticas	ARX-CDKL5-SLC25A22-STXBP1-SPTAN1-PLCbeta1, MAGI2 y PNKP
	Encefalopatía hipóxico isquémica	Asfixia perinatal o asfixia por inmersión
	Errores innatos del metabolismo	Enfermedad de Menkes, PKU, déficit de tetrahidrobiopterina, acidurias orgánicas, enfermedades mitocondriales, déficit de piridoxina
	Infecciones pre, peri y postnatales	Meningitis, CMV, herpes, toxoplasmosis
	AVE	
	Traumatismos	Trauma de parto
Criptogénicas 9-15 %		
Idiopáticas 5-10 %		

y sin valor localizadorio. Pueden persistir las crisis generalizadas clónicas o tónico-clónicas (TCG) en un contexto subfebril o afebril, nocturnas o diurnas y ser provocadas por el contacto con agua, incluso con agua de mar, o por la actividad física intensa. El EEG de base se hace más lento y desorganizado. Se registran descargas de punta-onda generalizadas que aparecen sobre todo durante el sueño, asociadas a anomalías focales y multifocales; la fotosensibilidad se observa en <10%. En esta etapa, se hace evidente un trastorno del lenguaje y ataxia asociada a reflejos vivos. El contacto ocular es difícil, asociado a hiperactividad, inatención, distractibilidad, excesiva familiaridad y/o impulsividad.

En el largo plazo hay una tendencia a la estabilización, con disminución de la frecuencia de crisis. Persisten las CTCG o focales, más raramente tónicas nocturnas o diurnas. Se logra una adquisición parcial del lenguaje y la marcha es atáxica. La evolución cognitiva es hacia un retardo mental de severidad variable. Cerca de un 15% de los pacientes presenta muerte súbita durante el sueño, cuyo mecanismo se desconoce, pudiendo producirse en el transcurso de una crisis en el sueño o por alteraciones del ritmo cardíaco (25).

Genética: El SD es esporádico, en 25% hay historia familiar de epilepsia. Se han documentado diferentes mutaciones en el gen *SCN1A*, que codifica para una subunidad del canal de sodio; estas mutaciones, de novo en el 95%, se encuentran en más del 70% de los pacientes; no hay correlación genotípica-fenotípica. Las mutaciones *SCN1A* producen disminución de función de los canales de sodio voltaje-dependientes tipo 1, sobre todo en las interneuronas gabaérgicas. Es por esto que lamotrigina (LTG), que bloquea los canales de sodio, no es eficaz sobre la epilepsia; por otra parte, sí tendrían utilidad las benzodiazepinas, que aumentarían una transmisión gabaérgica deficitaria.

El estudio de mutaciones del gen *SCN1A* debe considerarse en todas las personas con un posible SD, con la clínica inicial típica de un lactante normal que presenta crisis febriles o afebriles, recurrentes, prolongadas, hemiclónicas o un estado epiléptico generalizado; después de los dos años, con la presencia de otros tipos de crisis y detención del desarrollo, el diagnóstico clínico se hace más claro. En mujeres, cuando no se encuentran mutaciones en el estudio de *SCN1A*, deberá plantearse la "Epilepsia y RM limitados a las mujeres", causado por mutaciones en la protocaderina 19 (*PCDH19*), con una herencia ligada al X inusual, que se expresa solamente en mujeres. También se han registrados mutaciones en el gen de la subunidad alfa 2 del receptor GABA A (*GABRG2*), así como una mutación homocigota en el gen *SCN1B* (26).

El tratamiento de SD es difícil, la asociación de VPA, stiripentol y clobazam es eficaz en disminuir la frecuencia de los estados epilépticos. Otros fármacos que han mostrado cierta eficacia son TPM, LEV y PB. Por su mecanismo de acción, los fármacos que pueden agravar las crisis son: carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), LTG, PB y PHT.

C. Niñez

a. Epilepsia con Crisis febriles plus (GEFS+)

Descrita en 1997 por Scheffer y Berkovic, es un síndrome epiléptico genéticamente determinado que incluye crisis febriles típicas y epilepsia generalizada que se presentan en la infancia. Las crisis febriles (CF) plus se distinguen de las crisis simples o complejas por su persistencia más allá de la edad de 6 años o su asociación a crisis afebriles. La edad de inicio es variable ya sea en la infancia, sin intervalo libre en relación a las CF, ya sea en la edad adulta. Pueden estar asociadas a otros tipos de crisis: ausencias, mioclonías y crisis atónicas, o también estar asociadas a un síndrome más severo como Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas (antes astáticas) (EMA) (27).

Los estudios genéticos de grandes familias con GEFS+ demuestran una herencia AD con penetrancia variable. Se han identificado mutaciones en los genes *SNC1A* (más frecuente), *SCN1B*, *GABRG2* (que codifica para la subunidad gamma 2 del receptor GABA A), *SCN2A* que es el mismo canal de sodio voltaje-dependiente pero en la subunidad alfa 2 y del gen *GABRD*, que codifica para la subunidad delta del receptor GABA A. Algunos estudios genéticos señalan que GEFS+ pertenece a un espectro clínico, que también incluye al SD que estaría en el extremo más severo. El examen neurológico y neuroimágenes son normales. El EEG presenta actividad epileptiforme generalizada en la epilepsia activa.

b. Síndrome de Panayiotopoulos o Epilepsia Occipital de Inicio Temprano

Pertenece a las epilepsias focales benignas, es un cuadro frecuente, edad-dependiente y con susceptibilidad genética. Las crisis se inician a los 5 años (3-6 a), son poco frecuentes, prolongadas de más de 30 min de duración, y con fenómenos autonómicos (vómitos, diaforesis, palidez, irritabilidad, síncope); pueden acompañarse de desviación ocular, alteración de la conciencia y evolucionar a una generalización. El EEG interictal tiene una actividad basal normal, con espigas occipitales o multifocales. En el EEG ictal se observa actividad rítmica *theta* de predominio posterior seguida de punta-onda lenta rítmica de amplitud alta en regiones occipitales, con generalización secundaria. Tanto examen neurológico como estudios complementarios son normales (28).

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye encefalitis, migraña atípica, síncope cardiogénico, gastroenteritis. Si el evento es único no se recomienda el uso de FAEs dada la baja probabilidad de recurrencias. Si las crisis son recurrentes se recomienda CBZ o OXC y como segunda opción clobazam, LEV, LTG o VPA. La evolución y el pronóstico son invariablemente buenos (29).

c. Síndrome de Doose o Epilepsia con crisis Mioclónico-Atónicas (antes Astáticas) (EMA)

Descrita por Doose en 1970, comparte con el SLG la edad de inicio, crisis generalizadas asociadas a veces a caídas, retraso del desarrollo y en el EEG, complejos punta-onda generalizados. A diferencia del SLG, no hay evidencia de lesión cerebral, los niños son previamente normales, con antecedentes de crisis febriles en 11-28% y presentan antecedentes

familiares de epilepsia en 15-32%, sospechándose una etiología genética. Las crisis son de múltiples tipos: mioclónico-astáticas, ausencias, TCG y eventualmente crisis tónicas que le otorgan un pronóstico desfavorable. La edad de inicio es entre 18-60m, con un pic a los 3 años (30). Existen casos de EMA en familias con GEFS+, con mutaciones en los genes que codifican para canales de sodio (*SNC1A* y *SNC1B*) y para receptores GABA (*GABRG2*).

Al inicio el EEG tiene actividad basal normal o lentitud theta a 4-7 Hz, monomorfa, difusa, de predominio sobre regiones centro-parietales. Se asocian descargas breves de polipunta o punta-onda generalizadas, asimétricas a 2-3 Hz. En sueño hay mioclonías proximales asociadas a descargas generalizadas; el EMG muestra un paroxismo de 100 mseg, seguido por silencio post-mioclónico de 200-500 mseg; este último sería responsable de las caídas típicas de este síndrome. Clínicamente, el deterioro cognitivo combina dispraxia y disartria. En la minoría de los casos la evolución es desfavorable con la aparición de un estado epiléptico mioclónico, que se acompaña de una regresión del desarrollo, sobre todo del lenguaje, y de las funciones motoras, con ataxia, hipotonía y sialorrea. Las neuroimágenes no muestran anomalías específicas.

La evolución de este síndrome es variable, un 50-89% deja de tener crisis al cabo de 3 años, un 58% con un CI normal. El tratamiento se mantiene a nivel empírico, se ha reportado éxito con VPA, etosuximida (ESM) y benzodiazepinas, en especial clobazam; la mejor combinación sería VPA y LTG, adjuntando ESM cuando predominan las mioclonías y las ausencias. La corticoterapia tiene indicación frente a un estado epiléptico mioclónico. PHT CBZ y VGB pueden empeorar las crisis. La dieta cetogénica se indica cuando hay evolución hacia una encefalopatía epiléptica (31).

d. Epilepsia Benigna con Puntas Centrotemporales (BECTS) o Epilepsia Rolándica

Es la epilepsia más frecuente en la edad escolar, dando cuenta de un 15% de ellas. De inicio entre los 3–14 años (75% entre 5–10a), desaparece en la segunda década de la vida. Afecta a niños previamente sanos, más frecuente en varones, con o sin historia familiar de BECTS. Las crisis son breves, focales motoras, hemifaciales, con síntomas somatosensoriales, con preservación de la conciencia, a veces con arresto del lenguaje y salivación abundante, generalmente fáciles de controlar y con tendencia a desaparecer. Un 75% ocurre durante el sueño y/o al despertar y el 10% en vigilia. El EEG interictal tiene una actividad basal normal, hay

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS EPILEPSIAS FOCALES BENIGNAS DE LA INFANCIA

CARACTERÍSTICAS	EPILEPSIA OCCIPITAL DE LA INFANCIA DE INICIO PRECOZ O SÍNDROME DE PANAYIOTOPOULOS	EPILEPSIA BENIGNA CON PUNTAS CENTRO-TEMPORALES (BECTS) O ROLÁNDICA	EPILEPSIA OCCIPITAL DE LA INFANCIA DE INICIO TARDÍO TIPO GASTAUT
Inicio	5 años (3 – 6)	8 años (3 – 14)	8 años (3 – 16)
Relación M:F	1:1	3:2	1:1
Tipo de crisis	Síntomas autonómicos: vómitos, diaforesis, palidez, irritabilidad, síncope vagal.	Arresto del lenguaje, manifestaciones sensorio-motoras hemifaciales	Alucinaciones visuales, amaurosis. Cefalea post-ictal
Duración común	> 30 minutos	1 a 3 min	Segundos a < 1 min
Distribución circadiana	Sueño 70%, Vigilia 17%, despertar 13%	Sueño o despertar 75% Vigilia 10%	Vigilia 100%
Estado epiléptico no convulsivo	Estado epiléptico autonómico	Excepcional	Excepcional
EEG interictal	Normal o con espigas occipitales o multifocales en sueño	Espigas o puntas centro – temporales o multifocales de alto voltaje durante el sueño	Normal o con espigas occipitales o multifocales en sueño
EEG ictal	Espigas occipitales con generalización secundaria	Inicio centro – temporal unilateral o con generalización secundaria	Espigas o puntas occipitales durante el cierre palpebral (fixations-off sensitivity)
Diagnóstico diferencial	Encefalitis, migraña, síncope cardiogénico, gastroenteritis	Crisis operculares	Hiperglicemias, migraña con aura visual, migraña basilar, enfermedad de Lafora, enfermedad celiaca, Panayiotopoulos.
Tratamiento	CBZ, OXC	CBZ, OXC, VPA	CBZ, OXC
Pronóstico	Excelente	Excelente	Remiten en 70%

espigas o puntas de alto voltaje seguidas de onda lenta, unifocales o multifocales, centro-temporales, temporales medias, centro-parietales, fronto-centrales o centrooccipitales, que se activan con el sueño. Con tendencia a cambiar o propagarse de un hemisferio a otro. El EEG ictal presenta descargas de inicio centro-temporal unilateral con generalización hemisférica, seguido por propagación a regiones homólogas contralaterales (32). Hay alta predisposición genética, autosómica dominante (AD), con penetrancia edad-relacionada.

En su tratamiento son útiles CBZ, OXC y VPA. También puede usarse clobazam en dosis nocturna. Tratados o no, las características clínicas y EEG remiten antes de los 15-16 años en la gran mayoría de los casos. El pronóstico neurológico, cognitivo y de crisis en el largo plazo es bueno, aunque se han descrito algunas dificultades conductuales y en el aprendizaje escolar. Un número no determinado de casos presenta durante su evolución dificultades de lenguaje, aprendizaje y conducta, dificultades cognitivas transitorias en relación a mayor actividad paroxística en el EEG y activación de las descargas de punta onda en el sueño; estos casos se denominan BECTS plus. Otro grupo presenta evoluciones atípicas tales como status de BECTS o síndrome opercular adquirido. Se ha planteado que BECTS sería el extremo benigno de un espectro cuya expresión más severa sería ESES con deterioro marcado o regresión epileptiforme desintegrativa (33).

e. Epilepsia Occipital de la Infancia de inicio tardío (Tipo Gastaut)

Se trata de un síndrome de inicio a los 8 años (3–16 años), probablemente determinada genéticamente, representa el 4% de todas las epilepsias benignas y el 0,38% del total de las epilepsias en edad pediátrica. Las crisis son frecuentes, diurnas y con componentes visuales: alucinaciones, amaurosis o ambos; pueden acompañarse de desviación ocular y/o generalización secundaria, en un 25% hay cefalea postictal. El EEG interictal muestra paroxismos de espiga-onda o punta-onda de amplitud alta, que recurren rítmicamente sobre regiones occipitales o temporales posteriores ya sea uni o bilateralmente, pero sólo con los ojos cerrados (*fixation-off sensitivity*). Durante las crisis la descarga puede propagarse hacia regiones centrales o temporales y generalizar (34). Entre los diagnósticos diferenciales están hiperglicemia, migraña con aura visual, migraña basilar, enfermedad de Lafora, calcificaciones occipitales en relación con la enfermedad celiaca, síndrome de Panayiotopoulos.

En su tratamiento son de utilidad CBZ, OXC, y como segunda línea, LEV, LTG o VPA; también es posible utilizar clobazam en dosis nocturnas (29).

f. Epilepsia con Ausencias Mioclónicas

Descrita por Tassinari en 1971, fue reconocida como síndrome en 1989. Se inicia entre los 11m y 12a (promedio 7 años), con crisis de ausencia con mioclonías rítmicas bilaterales y difusas de intensidad severa de 10-60 seg de duración, frecuentes y diarias; un 45% presenta crisis TCG. El EEG interictal revela una actividad de base normal y en 1/3 de los casos, complejos punta-onda generalizados. Durante los episodios de ausencia mioclónica hay descargas rítmicas de punta o poliespiga-onda lenta a 3 Hz, generalizadas, sincrónicas y simétricas.

El examen neurológico y las neuroimágenes son normales. El tratamiento de elección es VPA combinado con ESM, PB o clobazam. Las crisis de ausencia mioclónica remiten en alrededor de un 37% de los casos; en el resto persisten o evolucionan a otras formas de epilepsia. La presencia de crisis TCG se asocia a mal pronóstico (35).

g. Síndrome de Lennox-Gastaut

Se presenta antes del segundo año de vida, cuando hay un SW u otra epilepsia previa. Se caracteriza por múltiples tipos de crisis, déficit o regresión cognitiva y un patrón EEG típico. Las crisis son tónicas axiales, atónicas y ausencias atípicas; pueden también presentar crisis mioclónicas, generalizadas tónico-clónicas (CGTC), focales o espasmos. Las crisis tónicas son axiales, en extensión, acompañadas de revulsión ocular y pausa respiratoria, son más frecuentes durante la somnolencia. Las ausencias atípicas se presentan como un cese de la actividad e hipotonía axial, asociadas a complejos punta-onda lenta bilaterales entre 1,5 a 2,5 Hz, sincrónicos pero irregulares en frecuencia y amplitud. La frecuencia de crisis es elevada y es frecuente observar estados epilépticos generalizados de hasta varios días, que se manifiestan desde una simple obnubilación hasta un estado tónico.

El EEG interictal se caracteriza por una actividad de base anormal de punta onda lenta a <3 Hz tanto en sueño como en vigilia; durante el sueño aparecen paroxismos de ritmos rápidos, alrededor de 10 Hz y poliespiga-onda difusas.

La etiología es frecuentemente sintomática, en especial malformativa. Los casos calificados de idiopáticos corresponderían a otros síndromes, como Síndrome de Doose.

El tratamiento considera VPA, LTG, benzodiazepinas, VGB, Zonisamida, TPM, felbamato y rufinamida. La corticoterapia tiene utilidad cuando se administra precozmente. Las benzodiazepinas deben administrarse con precaución debido a que pueden desencadenar crisis tónicas. El estado epiléptico generalizado tónico se maneja con PHT. Las formas particularmente fármaco-resistentes se benefician con dieta cetogénica, estimulador vagal o cirugía (callosotomía o resección focal).

El pronóstico es oscuro, la epilepsia es severa y resistente a tratamiento; no hay mejoría del estado cognitivo (36).

h. Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño o Status Epilepticus durante el Sueño Lento (ESES):

Esta encefalopatía infrecuente, limitada en el tiempo, edad dependiente, debuta entre los 2-8 años, con predominio en varones. Se caracteriza por crisis focales o generalizadas, deterioro cognitivo y/o motor, con ataxia, dispraxia, distonía o déficit unilateral y EEG con punta-onda difusa, focal o unilateral que ocupa más del 85% del sueño lento y que persiste en tres registros realizados al menos en un mes. El deterioro cognitivo sin embargo es observable con un índice de ocupación de sueño de 50% o menos.

ESES se presenta en varias condiciones: evoluciones atípicas de BECTS,

con *mioclonus* negativo o dispraxia facial; epilepsias sintomáticas que involucran región rolándica y tálamo, epilepsias criptogénicas que comprometen el lóbulo temporal con afasia y agnosia auditiva. Las crisis pueden presentarse antes del inicio del ESES; se han descrito crisis focales motoras, ausencias atípicas con componente atónico o tónico que llevan a caídas, crisis TCG o crisis focales complejas, así como también mioclonías negativas frecuentes en vigilia. En la mayoría de los casos las crisis desaparecen en el plazo de 4-14 años; en 30% desaparecen simultáneamente con la desaparición del ESES. El 50% de los casos queda con un CI inferior al inicial y con trastornos conductuales persistentes. El pronóstico se relacionaría con la duración del ESES.

El tratamiento debe ser precoz y activo. Las crisis se controlan con relativa facilidad, sin embargo las alteraciones en el EEG son difíciles de tratar. Se ha observado mejoría en EEG y en el estado neuropsicológico con benzodiazepinas, ACTH y corticoides. La corticoterapia debe ser prolongada para evitar recaídas. VPA, CBZ y LTG agravarían el cuadro (37).

Se ha descrito una asociación de ESES con crisis rolándicas, apraxia del habla y déficit cognitivo relacionados a una mutación del gen SRPX2 (38).

i. Epilepsia Ausencia de la Niñez o Picnolepsia

Es una epilepsia generalizada primaria que corresponde a 10-15% de las epilepsias en edad escolar, se inicia entre los 3-13a con un pic a los 6-7a, más frecuente en niñas. Se presenta en pacientes previamente sanos. Las crisis corresponden a ausencias típicas, son frecuentes, caracterizadas por desconexión de segundos de duración sin pérdida de la postura, mirada fija, a veces asociadas a parpadeo, chupeteo, automatismos de manos, de término abrupto, sin postictal. Se desencadenan típicamente con la hiperventilación. Un 30-50% de los casos presentan crisis TCG. El trazado EEG interictal muestra una actividad basal normal y presencia de ondas delta rítmicas intermitentes occipitales (OIRDAS). Durante las crisis hay descarga de espiga-onda generalizada, sincrónicas y simétricas a 3 Hz. Las crisis pueden gatillarse por la hiperventilación (39).

Existe una predisposición genética elevada. entre 15-44% tiene historia familiar de epilepsias generalizadas idiopáticas y se reporta un 75% de concordancia en gemelos monocigotos. Se ha propuesto relación con genes que codifican para subunidades de canales de Ca, en especial *CACNA1G* y *CACNA1H*. Otro posible locus de susceptibilidad en subgrupos de pacientes es el gen *CLCN2*, gen que codifica para canales de Cl. Se ha descrito déficit de GLUT1 en pacientes con fenotipos de inicio precoz.

La primera línea de tratamiento es VPA y ESM; en segunda línea están LTG y LEV. Cuando es necesario, es posible usar asociaciones de VPA+LMT o VPA+ESM. Son potenciales agravantes de las crisis: CBZ, OXC, PB, PHT, VGB (40).

El pronóstico es generalmente bueno, las crisis ceden en la adolescencia, se reporta remisión en 56-84% de los casos. Cuando el inicio de las crisis es más temprano el pronóstico es excelente (41).

D. Adolescencia

a. Epilepsia de Ausencia Juvenil

Epilepsia generalizada primaria que se inicia entre los 5-20a, con 70% de los casos entre 10-13a. Las crisis de ausencia típica son predominantes, menos frecuentes que en ausencias de la niñez (1-10/día); hay crisis TCG al despertar (80%) o crisis mioclónicas (20%). El EEG interictal es normal. La actividad ictal comprende descargas de punta-onda lenta generalizada con acentuación frontal >3 Hz, desencadenadas por la hiperventilación y la fotoestimulación.

La exploración neurológica exámenes complementarios y RM cerebral son normales.

El tratamiento varía en función del sexo; en varones VPA como primera línea, LTG como segunda línea; en mujeres: LTG o VPA (no más de 1g/día) como primera línea, asociación LTG+VPA o ESM+LTG o PB+VPA.

No existe información precisa en torno al pronóstico; se estima que entre 37-62% de los pacientes entran en remisión y otro grupo debe tratarse de por vida. Un subgrupo evoluciona a Epilepsia Mioclónica Juvenil (41).

b. Epilepsia Mioclónica Juvenil o Síndrome de Janz

Corresponde a 5-10% de todas las epilepsias, con una incidencia de 1/1000-2000 habitantes. Se presenta en adolescentes y adultos previamente sanos (6-22a), 78% en la adolescencia, ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres, sin diferencias raciales. Se caracteriza por crisis mioclónicas (100%), generalizadas, bruscas de predominio en hombros y manos, aisladas o en salvas, frecuentes al despertar; crisis TCG (80-90%) al despertar, bajo privación de sueño, alcohol, estrés o menstruación; ausencias (25-30%). El EEG interictal es normal. El EEG ictal muestra descargas rítmicas de poliespiga-onda lenta de >3 Hz generalizadas, sincrónicas y simétricas, poliespiga-onda tras el cierre palpebral (fixation-off sensitivity). La respuesta fotoparoxística es anormal en 40-50% de los casos (42).

Un tercio de los pacientes tiene historia familiar de epilepsia. El fenotipo epiléptico varía entre familias y se han descrito las siguientes mutaciones: *CACNB4* (mutación en la subunidad 4-beta del canal de Ca), *GABRA1*, *GABRD*, *CLCN2*, Myoclonin *EFHC1* (43).

El examen neurológico y las neuroimágenes son generalmente normales.

Entre 80-90% de los pacientes en tratamiento logra libertad de crisis, sin embargo suelen requerir tratamiento antiepiléptico de por vida. En varones se indica VPA, LTG (eficaz en crisis de ausencias) o LEV (eficaz en crisis mioclónicas y en crisis fotosensibles). En mujeres LTG es la primera opción, seguida de VPA de liberación prolongada en dosis no >1 g/día o LEV. Las crisis pueden agravarse con CBZ, PHT o VGB (41).

CONCLUSIÓN

Las epilepsias en la edad pediátrica son frecuentes y con manifestaciones clínicas diversas y edad-dependientes. Su reconocimiento preciso es importante para determinar un tratamiento y pronóstico adecuados. El mayor porcentaje (~70%) de los casos tiene una buena respuesta a tratamiento,

remisión espontánea y buen pronóstico en el largo plazo. Un grupo menor, pero no menos importante, es refractario a tratamiento médico, destacando aquí las Encefalopatías Epilépticas que conllevan un mal pronóstico neurológico y un grupo de pacientes refractarios que serán candidatos a otras alternativas de tratamiento, como cirugía de la Epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005 Oct;4(10):627-34.
2. Hauser WA, Annegers JF, Gomez M. The incidence of West Syndrome in Rochester, Minnesota. *Epilepsia.* 1991;32(1):83-88.
3. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia.* 1980;21(1):57-62.
4. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, et al. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr.* 1993;82(1):60-65.
5. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(6):576-586.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51(4): 676-685
8. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:62-6.
9. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia.* 2006 Sep;47(9):1558-68.
10. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-8.
11. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31-46.
12. Schmidt D, Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol.* 2012 Apr;25(2):159-63.
13. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia.* 2010;51(7):1189-97.
14. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
15. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. Benign familial neonatal convulsions: always benign? *Epilepsy Res* 2007;73:245-249.
16. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile Epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev.* 1987;9(4):371-6.
17. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia.* 1995 Oct;36(10):1017-24.
18. Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, Gazula VR, Brown MR, Langouet M, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet.* 2012 Nov;44(11):1255-9.
19. Milh M, Falace A, Villeneuve N, Vanni N, Cacciagli P, Assereto S, et al. Novel compound heterozygous mutations in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy. *Hum Mutat.* 2013 Jun;34(6):869-72.
20. West WJ: On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; 1: 724-725.
21. Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of electroencephalography. Vol. II: Epilepsy. Addison-Wesley. Cambridge, Mass, 1952; 24-25.
22. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):2175-89.
23. Hrachovy RA, Frost JD Jr. (2003) Infantile epileptic encephalopathy with hypsarhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 20:408-425.
24. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23(7):683-687.
25. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J. (1992) Severe myoclonic epilepsy in infants. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (Eds) *Epileptic syndromes in infancy, children and adolescence.* John Libbey & Company Ltd, London, pp. 75-88.
26. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, Keren B, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet.* 2009 Mar;46(3):183-91.
27. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997 Mar;120 (Pt 3):479-90.
28. Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign

childhood epileptic syndrome. London: John Libbey & Company; 2002.

29. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2264-86.

30. Doose H, Sitepu B. Childhood epilepsy in a German city. *Neuropediatrics*. 1983 Nov;14(4):220-4.

31. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni O, Kaminska A, Dulac, L'épilepsie myoclonico-astatique, Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, C. Tassinari, CA, Wolf Ps. *Les Syndromes Epileptiques de l'Enfant et de l'Adolescent Version Française*, 4ieme édition, 2005.

32. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 1972; 13:795-911.

33. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:62-6.

34. Gastaut H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalogr* 1982; 13: 13-22.

35. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005 Apr;27(3):178-84.)

36. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):82-93).

37. Tassinari C, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M, Etat de mal électrique épileptique pendant le sommeil len (ESES ou POCS) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner), Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, C. Tassinari, CA, Wolf Ps. *Les Syndromes Epileptiques de l'Enfant et de l'Adolescent Version Française*, 4ieme édition, 2005.

38. Roll P, Rudolf G, Pereira S. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet*. 2006 Apr 1;15(7):1195-207.

39. Loiseau P (1992) Childhood absence epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, child- hood and adolescence*. Libbey, London, pp 135-151.

40. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9.

41. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):2079-90.

42. Janz D. (1985) Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 72:449-459.

43. Delgado-Escueta AV, Koeleman BP, Bailey JN, Medina MT, Durón RM. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul;28 Suppl 1:S52-7.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

EPILEPSIA Y MUJER

WOMEN AND EPILEPSY

DRA. ANDREA CONTRERAS S. (1), DRA. LARISA FABRES O. (1)

1. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, CENTRO AVANZADO DE EPILEPSIA, CLÍNICA LAS CONDES.

Email: acontreras@clc.cl, lfabres@clc.cl

RESUMEN

Hay muchos aspectos por abordar en el manejo de las mujeres con epilepsia, relacionados con su rol en la reproducción. Algunos de éstos necesitan ser considerados en la adolescencia, otros están relacionados con el embarazo, afectando tanto a la madre como a su hijo, y algunos con el ciclo menstrual y la menopausia. Esta revisión considera la epilepsia catamenial, contracepción, fertilidad, teratogenicidad y menopausia. También se discuten los efectos del embarazo en el control de las crisis y los efectos de las crisis sobre el feto.

Palabras clave: Epilepsia, mujer, catamenial, embarazo, teratogenicidad, menopausia, fármacos antiepilépticos.

SUMMARY

There are many aspects to the management of epilepsy in women related to their role in reproduction. Some of these need to be considered in adolescents, some are related to pregnancy, concerning both the mother and her infant, and others with the menstrual cycle and the menopause. This review considers catamenial epilepsy, contraception, fertility, teratogenicity, and menopause. It also discusses the effect of pregnancy on the control of epilepsy and the effect of seizures on the fetus.

Key words: Epilepsy, women, catamenial, pregnancy, teratogenicity, menopause, antiepileptic drugs.

EPILEPSIA CATAMENIAL

a. Generalidades

La definición de Epilepsia Catamenial (EC) es aún un concepto arbitrario, que ha sido sometido a variadas discusiones, sin existir aún una definición universalmente aceptada.

En pacientes con epilepsia, ya sea hombres o mujeres, el patrón de crisis no suele ser al azar. La tendencia a que sean periódicas o en “**cluster**” es alrededor del 50% de los casos. Se describe una ritmicidad temporal de las crisis en al menos el 29% de los hombres y en el 35% de las mujeres con epilepsia (1). En la misma línea, si la periodicidad de las crisis presenta una exacerbación durante el ciclo menstrual, se le denomina EC.

Inicialmente se denominaba EC al patrón de crisis que ocurrían exclusivamente durante el ciclo menstrual, sin embargo, actualmente es aceptado dentro de esta definición, el presentar una exacerbación del patrón de crisis en el período menstrual, atribuible a las propiedades neuroactivas de las hormonas esteroidales y de la variación cíclica de sus niveles plasmáticos. Otros autores han propuesto una definición más estricta de EC, la cual requiere el aumento al doble del promedio diario de las crisis, en relación al número de crisis “basales” (1, 2).

La frecuencia de la EC es variable y depende de los criterios usados para definirla, oscilando así entre el 12,5% y 78% de mujeres con epilepsia (2). En la EC, se describen al menos tres patrones de exacerbación de crisis, según el período del ciclo menstrual:

- 1) Patrón periovulatorio**, el que comprende al menos desde el día 10 al 13, atribuible a la presencia de niveles plasmáticos más elevados de estrógenos.
- 2) Patrón perimenstrual**, el que comprende los tres días previos y

los tres días posteriores al primer día de la menstruación (-3+3) y se atribuye al rápido descenso de los niveles plasmáticos de progesterona.

3) Patrón de fase lútea anormal, que comprende desde el día 10 al día +3 (segunda mitad del ciclo menstrual) atribuible a ciclos anovulatorios, donde no se produce un aumento significativo de los niveles de progesterona. Niveles de progesterona superiores a 5ng/ml se consideran ovulatorios (1, 2).

Según los diferentes estudios de la literatura, el patrón más frecuente de crisis, corresponde al patrón perimenstrual (Figura N°1).

b. Fisiopatología de la Epilepsia Catamenial

Las hormonas reproductivas tienen reconocidas propiedades neuroactivas, las que juegan un importante rol en la fisiopatología de la Epilepsia y en el patrón de aparición de crisis. Se ha demostrado que un aumento de la frecuencia de crisis se produce en las fases del ciclo menstrual caracterizadas por una elevada proporción de estrógenos versus progesterona.

Los estrógenos tienen un efecto excitatorio directo sobre la membrana neuronal, aumentando la unión del glutamato a los receptores de N-methyl-D-aspartato (NMDA), especialmente a nivel de ciertas áreas del hipocampo (neuronas piramidales hipocámpales CA1): "efecto pro-convulsivante".

La progesterona y particularmente algunos de sus neurometabolitos activos (alopregnanolona), producen un efecto inhibitorio directo sobre la membrana neuronal, ejercido a través de potenciación del efecto GABA: "efecto anticonvulsivante".

Durante el ciclo menstrual, hay tres períodos fundamentales donde se producen las principales variaciones de los niveles hormonales:

- Fase ovulatoria: período de secreción máxima de estrógenos;
- Fase perimenstrual: caída importante de los niveles de progesterona, con predominio relativo de los niveles de estrógenos;
- Ciclos con fase lútea anormal: caracterizada por un aumento sostenido de los niveles de estrógenos durante la segunda mitad del ciclo, dado por una falta de la elevación normal de los niveles de progesterona durante este período.

c. Identificación de la Epilepsia Catamenial

El reconocimiento de la EC y de su tipo de patrón, fuera de la historia clínica detallada especificando los fármacos anticonvulsivantes que emplea habitualmente la paciente, requiere de la confección de un **"diario de crisis"** para lo cual la paciente debe ser debidamente instruida. En forma conjunta la paciente debe confeccionar un calendario de su ciclo menstrual. Es aconsejable además realizar mediciones de niveles plasmáticos de progesterona, durante la segunda mitad del ciclo, considerando valores ovulatorios sobre 5 ng/ml de progesterona.

d. Medidas terapéuticas

En la EC y como en cualquier tipo de Epilepsia, el principal objetivo del tratamiento es optimizar el tratamiento anticonvulsivante.

No existen tratamientos específicos para el EC. Como medidas universales se sugiere:

1- Control seriado de niveles plasmáticos de los fármacos anticonvulsivantes.

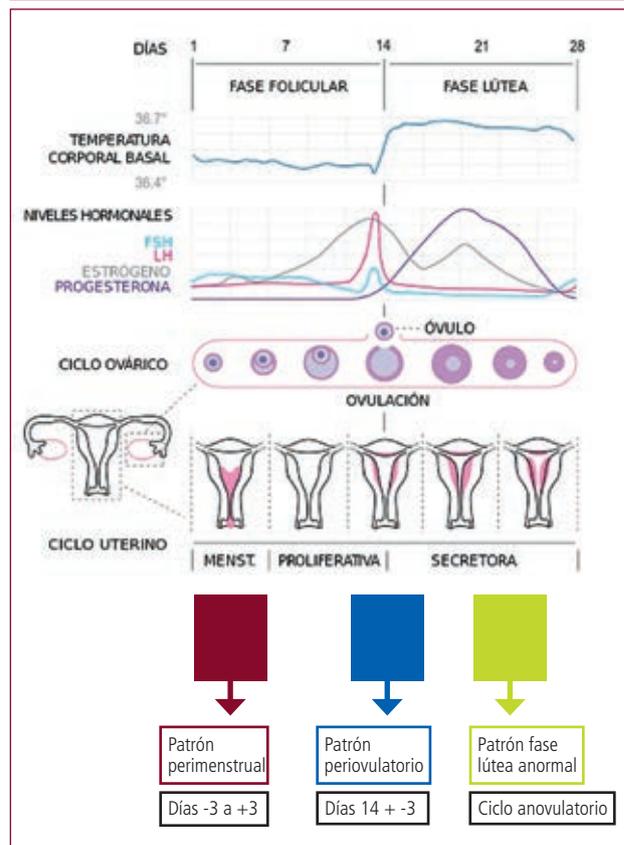
2- Eventual ajuste de dosis (dosis adicional) del fármaco anticonvulsivante durante el período perimenstrual.

- Uso de benzodiazepinas: Clobazam en dosis de 10 a 30 mg/día, por un período intermitente y transitorio, no superior a 10 días (período perimenstrual).

- Uso de diuréticos: Acetazolamida, potente inhibidor enzimático de la anhidrasa carbónica, la cual aumenta los niveles cerebrales de GABA, favoreciendo así un efecto anticonvulsivante. Se sugiere su uso 10 días antes del comienzo de la menstruación y mantenerla por 10-14 días en total, en dosis de 250 a 1000 mg/día, dividida en 3-4 dosis por día (8-10 mg/Kg).

- Tratamiento hormonal: se han intentado varias alternativas terapéuticas de sustitución hormonal, buscando elevar los niveles de progesterona circulante mediante: a) la administración cíclica de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual; b) Terapia de supresión del ciclo menstrual, produciendo amenorrea, mediante progestágenos inyectables o mediante hormonas análogas de liberación de gonadotropina. Sus resultados han sido poco satisfactorios, tanto en el control de crisis como en sus efectos colaterales.

FIGURA 1. CICLO MENSTRUAL Y PATRONES DE EPILEPSIA CATAMENIAL



Ref. 1, modificado.

El tratamiento cíclico de progesterona ha revelado resultados más alentadores que en años previos, reduciendo significativamente el número de crisis, el cual sería duradero en el tiempo. Sus principales efectos secundarios son: sedación, astenia, inestabilidad emocional. Menos frecuentemente se asocian a metrorragia, mastalgia, aumento de peso. Debe considerarse además la interacción farmacológica entre progesterona y fármacos anticonvulsivantes, especialmente si éstos son inductores enzimáticos, tales como fenitoína, carbamazepina, entre otros; pues favorecen la eliminación de progesterona, requiriendo una mayor dosificación hormonal.

Para optimizar su uso, se sugiere un manejo integral y conjunto con ginecología.

- **Anticonvulsivantes:** LAMOTRIGINA, mención especial requiere este fármaco anticonvulsivante, cuyo uso en monoterapia ha mostrado resultados satisfactorios en el control de la EC. En un estudio prospectivo realizado por Gilad and et al. (3) mostró que la Lamotrigina, en monoterapia y en dosis de 100 mg dos veces al día, fue eficaz en el control de la EC, dado por su efecto anticonvulsivante propiamente tal y por hallazgos que sugieren que la Lamotrigina elevaría los niveles plasmáticos de progesterona. Más estudios se requieren para reafirmar estos promisorios resultados (3).

EDAD REPRODUCTIVA Y CONTRACEPCIÓN EN LA MUJER CON EPILEPSIA

La edad reproductiva en la mujer con epilepsia nos enfrenta a diferentes escenarios y desafíos: función endocrina, menarquia y ciclos menstruales, sexualidad y contracepción (4), aspectos que serán desarrollados a continuación.

a. Impacto de los FAEs en la función endocrina y reproductiva.

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden afectar la función de neurotransmisores incluyendo GABA y glutamato, los principales neurotransmisores inhibitorios y excitatorios del cerebro (5). Las mujeres que los toman tienen más probabilidades de tener anomalías endocrinas, especialmente con los FAEs que son metabolizados por enzimas hepáticas del sistema citocromo P450. Más aún, los FAEs pueden afectar la función hipofisaria, vía un efecto directo en las aferencias corticales del eje hipotálamo-hipósis-ovario o alterando el feedback hormonal gonadal, lo que puede afectar la producción de esteroides sexuales gonadales y adrenales (6).

FAEs inductores enzimáticos pueden reducir los niveles circulantes de estrógeno y progesterona y alterar la unión a proteínas plasmáticas (7). Como resultado hay mayores niveles de globulinas transportadoras de hormonas esteroidales y subsecuentemente se reducen las hormonas esteroidales libres, que son las biológicamente activas para realizar las funciones.

Función reproductiva. La epilepsia se puede asociar con un mayor riesgo de disfunción ovárica, llevando a una falla prematura del ovario, un

Síndrome de ovario poliquístico y una reducción en la fertilidad (8). Las crisis o la actividad epileptiforme interictal pueden provocar alteraciones en la función del eje hipotálamo-hipósis-ovario, alterando así la secreción de hormonas. El ciclo menstrual se hace irregular, prolongado, puede haber oligomenorrea o incluso amenorrea (7). La fertilidad también puede verse afectada con mayor riesgo de abortos espontáneos y complicaciones asociadas al embarazo (9).

Se debe sospechar un Síndrome de Ovario Poliquístico, cuando se está frente a ciclos irregulares o anovulatorios en mujeres obesas o con hirsutismo. Se ha sugerido que el SOP y el hiperandrogenismo a menudo afectan en mujeres no obesas, quienes han estado expuestas a valproato (10).

b. Menarquia y ciclos menstruales. Pubertad, menarquia, menstruaciones y menopausia son momentos en los cuales las hormonas sexuales pueden impactar profundamente en las crisis, aumentándolas o reduciéndolas (11). En ocasiones, como en la Epilepsia Mioclónica Juvenil, se debuta en la pubertad. Opuestamente, otras epilepsias generalizadas primarias y epilepsias parciales benignas de la niñez, pueden regresar en la pubertad.

c. Sexualidad. Las mayoría de las mujeres con epilepsia tienen una vida sexual normal, aunque aproximadamente un 33 a 50% de ellas experimentan algún grado de disfunción sexual (12). Se han reportado mayores niveles de ansiedad y apatía relacionada con el acto sexual así como una reducción en la lubricación vaginal, dispareunia y anorgasmia. Las causas parecen ser múltiples, tanto por crisis frecuentes y el efecto de los FAEs en la función hormonal normal.

d. Contracepción. Se estima que en Chile existen alrededor de 180.000 mujeres con epilepsia, de ellas unas 70 a 100.000 están en edad fértil (18 a 44 años) (13).

Para las mujeres que padecen de epilepsia, los métodos anticonceptivos son parte integral de la planificación del embarazo.

1-Anticonceptivos orales (ACO). La característica más importante de los ACO es que son altamente efectivos, es decir, su tasa de falla muy baja. Generalmente no se asocian con una exacerbación de las crisis, sin embargo los FAEs, reducen su eficacia (14).

Los FAEs inductores enzimáticos pueden reducir sustancialmente la concentración de estrógeno circulante y reducen la progesterona libre, vía un incremento en la síntesis de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), haciendo que la mujer que toma FAEs inductores enzimáticos pueda sufrir mayores fallas en la contracepción, a menos que use un MAC adicional (15) (Tabla N°1). Todo indica que deben usarse ACO con dosis de estrógenos iguales o mayores a 50 µg de etinil-estradiol en todas las mujeres que toman FAEs inductores enzimáticos. Si ocurre sangramiento la dosis debe aumentarse 75 ó 100 µg al día. A diferencia a la mayoría de los FAEs de primera generación, incluyendo fenitoína, carba-mazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y primidona,

TABLA 1. EFECTO DE LOS FAES EN LA CONCENTRACIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

REDUCEN LA CONCENTRACIÓN. DISMINUYEN LA EFICACIA		
• Carbamazepina	• Fenitoína	• Fenobarbital
• Primidona	• Oxcarbazepina	• Topiramato
AUMENTAN O NO LA CONCENTRACIÓN. NO ALTERAN LA EFICACIA		
• Ácido valproico	• Tiagabina	• Zonisamida
• Benzodicepinas	• Vigabatina	• Levetiracetam
• Lamotrigina	• Gabapentina	

Modificado de: Morrell Mj. *Neurology* 1998; 51(5 Suppl 1): S21-S27

muchos de los nuevos FAEs, excepto topiramato, no tienen el mismo riesgo de inactivar el efecto de los ACO (16).

Etosuximida, valproato, gabapentina, lamotrigina y levetiracetam no reducen la eficacia de los ACO (Tabla N°1).

2- Otros anticonceptivos hormonales

Las píldoras de progesterona son afectadas por los FAEs inductores enzimáticos. Deben tomarse regularmente y requieren el uso de un método anticonceptivo de barrera. En el caso que se usen inyecciones de medroxiprogesterona (depósito), se ha sugerido que sean cada 10 semanas (en vez de cada 12).

El uso de la píldora anticonceptiva de emergencia ("del día después") es segura en los pacientes con epilepsia, aunque si la mujer está tomando un FAE inductor enzimático puede ser necesaria una dosis más alta. En estos casos se indica Levonorgestrel 1,5 mg seguido de una 2° dosis 12 horas más tarde (17). Los anticonceptivos hormonales parenterales (como Depo-Provera) y los implantes subdérmicos, no sufren primer paso hepático, sin embargo igualmente pueden ser afectados significativamente por FAEs inductores enzimáticos. Estudios realizados en mujeres con epilepsia y FAEs usando levonorgestrel subdérmico en implante mostraron que los niveles alcanzados serían insuficientes para que sean efectivos.

3-Condón. Es un método de barrera, razonablemente efectivo especialmente asociado a espermicidas. Requiere un uso correcto, dado que se ha reportado una alta tasa de falla por mal uso o del método. No recomendable en mujer con epilepsia como método único.

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS, TERATOGENICIDAD Y EFECTOS COGNITIVOS

a. Teratogenicidad. Hace más de 40 años, Meadow publicó por primera vez la posible asociación entre el uso de fármacos antiepilépticos (FAE) y malformaciones congénitas (MFC) (18). Se trataba de 6 niños con fisuras orales y otras anomalías, expuestos a fenitoína, fenobarbital y primidona en diferentes combinaciones. Posteriormente, varias series de casos confirmaron que fenobarbital, fenitoína, valproato y carbamazepina, se asociaban con un mayor riesgo de MFC en los recién nacidos (19). La prevalencia de MFC mayores en hijos de mujeres con epilepsia va de un 4 a 10% (20), lo que es 2 a 4 veces mayor que la esperada para la población general (21).

En análisis agrupados, la politerapia con FAEs está asociada con mayores tasas de malformaciones (6,8%) que en monoterapia (4%) (22), lo que ha sido un hallazgo consistente en los diferentes estudios. Si en la combinación de FAEs está incluido valproato, el riesgo es aún mayor (23). Por ejemplo en casos de politerapia con lamotrigina y valproato, la tasa de MFC es de 9%, mientras que lamotrigina en combinación con otro FAE, tiene una tasa de 3%. En el caso de carbamazepina, su tasa de MFC fue de 3% en monoterapia, 2% si se combina con otro FAE, pero se eleva sorprendentemente a 15% con carbamazepina más valproato (24).

Un gran aporte al conocimiento de la teratogénesis asociada a FAEs ha sido el surgimiento de los registros y bases de datos de epilepsia y embarazo. Estos estudios observacionales prospectivos enrolan un gran número de mujeres embarazadas con el fin de comparar el potencial teratogénico de los FAEs (25). En la Tabla N° 2 se resumen las tasas de MFC mayores encontradas en algunos de estos estudios, ante el uso de valproato, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital o fenitoína.

TABLA 2. TASAS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES EN HIJOS DE MUJERES CON EPILEPSIA EN TRATAMIENTOS CON ANTIEPILÉPTICOS: REPORTE DE LOS GRANDES ESTUDIOS PROSPECTIVOS EN EL MUNDO

	AV	CBZ	LTG	FBB	FNT
International Lamotrigine Pregnancy (26)	--	--	2%		
Finnish Medical Birth R. (70)	11%	3%	--	--	3%
UK Epilepsy and Pregnancy R. (71)	6%	2%	3%	--	4%
North American AED Pregnancy R. (27)	9%	3%	2%	6%	3%
EURAP (41)	10%	6%	3%	7%	6%

AV: ácido valproico; CBZ: carbamazepina; LTG: lamotrigina; FBB: fenobarbital; FNT: fenitoína; R: Registry

Modificado de: Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 803-13

Lamotrigina es el único, dentro de los llamados nuevos FAEs, cuyo registro de embarazos ha enrolado un número suficiente de mujeres como para permitir sacar conclusiones (26). En el NAAPR (*North American AED Pregnancy R*), lamotrigina en monoterapia se asoció con una tasa de malformaciones de 2% (Tabla N° 2) (13)

Las MFC mayores incluyen un amplio rango con diferentes efectos en la función y en la calidad de vida (Tabla N°3). Por su gravedad destacan la cardiopatía congénita, los defectos del tubo neural, el labio leporino y el paladar hendido (27). Los defectos del tubo neural se han asociado específicamente con el valproato de sodio (28) y carbamazepina (29).

Varios investigadores han propuesto un patrón característico de anomalías menores (Tabla N°3) como los pliegues epicantales, hipertelorismo, orejas descendidas y otras (30). Sin embargo, existe una considerable superposición entre las mismas y se ha cuestionado la existencia de síndromes específicos de los fármacos (31).

b. Efectos cognitivos sobre el feto. El seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a FAEs en el útero ha sido limitado, por lo que los efectos más sutiles sobre el desarrollo neurológico y cognitivo posterior de los niños se han estudiado de manera deficiente. Estudios retrospectivos (32) y prospectivos (33) hallaron una prevalencia mayor del retraso del desarrollo, especial en los dos primeros años de vida, en niños nacidos de madres con epilepsia en comparación con los controles en la población general.

TABLA 3. MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES Y ANOMALÍAS MENORES DESCRITAS EN NIÑOS NACIDOS EN MUJERES CON EPILEPSIA EN TRATAMIENTO CON FAE

MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES (&)	ANOMALÍAS MENORES (*)
Cardiopatía congénita	Ojos: pliegues epicantales, hipertelorismo
Labio leporino	Orejas: orejas descendidas
Paladar hendido	Nariz: tabique nasal plano, filtrum largo
Defectos de las extremidades	Boca: microstomía, labio inferior prominente
Malformaciones genitourinarias	Dedos: hipoplasia de las falanges distales y las uñas
Defectos del tubo neural	

(&) El-Sayed YY. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 8) :S17-S25 (*) Gaily E, Granstrom ML. *Neurology* 1992;42(suppl 5):128-31

Sin embargo, estudios a largo plazo de los efectos de la exposición intrauterina a FAEs en el funcionamiento cognitivo son limitados y a veces conflictivos: mientras algunos hallaron una proporción alta de niños con alguna forma de trastorno del aprendizaje o necesidad de educación especial (34), otros hallaron un deterioro transitorio con recuperación en un estadio posterior (35).

Banach, en el año 2010 publicó los resultados de un metaanálisis (36) que incluyó 67 niños expuestos *in útero* a ácido valproico, 151 a carbamazepina y 494 controles. La exposición a ácido valproico en el embarazo se asoció con una significativa reducción en la inteligencia de los niños cuyas madres estaban siendo tratadas por epilepsia. La exposición a carbamazepina no apareció asociada a este problema, aunque el PIQ (*performance IQ*) fue más bajo en un subanálisis.

El estudio NEAD, publicado recientemente (37) evaluó los efectos cognitivos de los FAE de uso común (carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato) en niños a los 6 años de edad. Se incluyeron 311 niños (seis embarazos dobles), de los cuales 224 completaron los 6 años de seguimiento.

Tras el análisis de multivarianza se observó que los niños expuestos a valproato mostraban a la edad de 6 años un CI más bajo que carbamazepina, lamotrigina o fenitoina. Los niños expuestos a valproato mostraron empobrecimiento en sus rendimientos verbales y de memoria comparados con los expuestos a otros FAE y deterioro de sus funciones no verbales y ejecutivas comparados con lamotrigina (pero no carbamazepina o fenitoina).

Un hallazgo muy relevante es que la exposición fetal a valproato tiene efectos dosis-dependiente, el riesgo se incrementa desde 700 mg/día. Este hallazgo demuestra la importancia de usar las dosis efectiva más baja posible antes de la concepción, independientemente de cuál sea el FAE en uso (38).

Las concentraciones plasmáticas de FAEs en la madre probablemente muestran la exposición del feto al medicamento mejor que la dosis que recibe. Por lo tanto la inclusión de niveles plasmáticos en la monitorización durante el embarazo será importante en el seguimiento clínico y futuros estudios.

El CI promedio fue más alto en niños expuestos a folato periconcepcional (108, 95% CI 106 - 111) versus los no expuestos, lo que refuerza el valor protector del ácido fólico.

c. Recomendaciones y Conclusiones

De lo anteriormente expuesto es posible plantear las siguientes recomendaciones, en base a la evidencia y a la experiencia de las autoras: -En lo posible, evitar el uso de valproato y de FAEs en politerapia durante el primer trimestre del embarazo, a fin de reducir el riesgo de malformaciones congénitas mayores.

-En lo posible evitar el uso de valproato y FAEs en politerapia a lo largo del embarazo para prevenir las consecuencias cognitivas en el niño.

- En lo posible evitar el uso de fenitoina y fenobarbital durante el embarazo, para reducir consecuencias cognitivas.
- Considerar el uso de ácido fólico pre y periconcepcional.
- Si es necesario usar valproato, usar en lo posible dosis inferiores a 700 mg/día
- Insistir respecto a un embarazo planificado (se hace énfasis en la educación).
- El cambio entre los FAE cuando el embarazo ya está establecido es discutible debido al riesgo y dudoso beneficio de tal cambio.
- Dado que sabemos que el riesgo varía según el tipo de tratamiento (FAE y dosis), este hecho debería ser tomado en consideración cuando se inicia terapia en una mujer en edad fértil. Incluso considerando cambiar de fármaco si las condiciones lo permiten.

En la práctica clínica, siempre se debe sopesar el riesgo en relación al beneficio de la terapia: en este caso, los posibles efectos adversos en los hijos cuando sus madres toman FAEs frente a los riesgos asociados con una epilepsia no controlada. En la epilepsia, los riesgos maternos y fetales frente a convulsiones sin un adecuado control, exige un tratamiento continuado de FAE durante el embarazo (39, 40).

Los datos de teratogenicidad potencial de los nuevos FAEs distintos a lamotrigina son escasos. Los datos para gabapentina, oxcarbazepina, levetiracetam, topiramato y otros son insuficientes y en vista de los riesgos asociados con valproato, son una necesidad urgente.

Las grandes cohortes deberían dar información además de combinaciones específicas, respecto de su potencial teratogénico, lo cual es muy importante puesto que un 20% de las mujeres con epilepsia son tratadas con politerapia durante su embarazo (41).

EPILEPSIA Y EMBARAZO

a. Generalidades

La causa más común de crisis convulsivas durante el embarazo está dada por la Epilepsia pre-existente. La presencia de crisis en paciente no epiléptica es bastante menos frecuente. La Eclampsia es una lamentable complicación del embarazo que se asocia altamente a crisis convulsivas. Otras causas de crisis durante la gestación, menos frecuentes aún, son la falla hepática fulminante, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas (42).

La mujer epiléptica debe enfrentar numerosas interrogantes en el momento de enfrentarse a un eventual embarazo: ¿cuáles son los riesgos de la Epilepsia sobre el embarazo? ¿Cuáles son los riesgos del embarazo sobre la Epilepsia; ¿cuáles son los riesgos de los medicamentos antiepilépticos?; ¿se deben suspender los medicamentos durante el embarazo?; ¿podrá quedar embarazada?; ¿qué riesgos enfrenta el feto?... Son algunas de las numerosas interrogantes, las cuales no son fáciles de responder. No existen estudios con evidencia clase I que puedan responder dichas preguntas (43).

La mujer epiléptica embarazada puede tener hijos sanos, pero con alto riesgo de complicaciones, tanto para la madre como el feto, en relación a la población general. Es responsabilidad del médico minimizar este riesgo (43).

b. Efectos del Embarazo sobre la Epilepsia

Existen numerosos factores que pueden afectar y favorecer la frecuencia de crisis de la mujer epiléptica durante el embarazo. Los principales factores involucrados en este mayor riesgo son: cambios hormonales propios del embarazo, cambios metabólicos que alteran la concentración de los fármacos antiepilépticos.

Diferentes estudios han revelado una frecuencia variable de crisis durante el embarazo: un tercio de las mujeres experimentan un aumento de sus crisis; 10-20% pueden tener una disminución de la frecuencia de éstas y solo un pequeño número de pacientes tendrá solo 1 ó 2 crisis durante el embarazo. A pesar de lo anterior, hoy se sabe que la mujer epiléptica bien controlada, en su mayoría, no tendrá alteraciones en la frecuencia de crisis durante el embarazo (44).

Otros estudios publicados han revelado que el cambio en la frecuencia de crisis durante el embarazo, no dependería del tipo de crisis, de la edad de la mujer, de la duración de la Epilepsia o del número de crisis presentadas previas al embarazo. En general, se ha observado que la gran mayoría de crisis pueden ocurrir hacia el término de la gestación, sin embargo, un tercio de ellas pueden ocurrir durante el primer trimestre (45). Ante la gran variabilidad de riesgo de crisis durante el embarazo, lo recientemente más aceptado para optimizar y reducir el riesgo de éstas, es procurar que el año previo a quedar embarazada, la mujer epiléptica debe tener un buen control de sus crisis, lo que permitiría que aproximadamente el 90% de ellas se mantengan controladas durante la gestación (46).

Durante el embarazo, los niveles de estrógenos y progesterona se elevan 10 veces por su nivel normal. Como ya se trató previamente en este mismo artículo, es conocido el efecto "pro-convulsivante" de los estrógenos y el efecto "anticonvulsivante" de la progesterona. A pesar de lo anterior, el incremento de sus niveles hormonales, no se traduce en una mayor frecuencia de crisis (47).

Existen otros factores, no hormonales, que pueden aumentar o favorecer la probabilidad de crisis durante el embarazo.

-*La privación de sueño* es ampliamente reconocida como un potencial gatillante de crisis epiléptica (47, 55). Durante el embarazo, es muy habitual enfrentarse a trastornos del sueño, fundamentalmente durante el último trimestre, dado por desconfort físico, molestias de tipo digestivas, aumento de la frecuencia urinaria, movimientos fetales, entre otros. Trastornos emocionales, tales como la Ansiedad, son frecuentes de observar en la mujer embarazada, especialmente en relación a la salud del feto, los que pueden originar Insomnio.

-El *metabolismo de los fármacos anticonvulsivantes* también se ve afectado durante el embarazo. Los efectos del cambio del metabolismo materno tienden a producirse principalmente después del primer trimestre, pero el efecto sobre el nivel del fármaco anticonvulsivante es más impredecible y depende directamente del tipo de fármaco utilizado. Los fármacos con mayor grado de unión a las proteínas plasmáticas se ven más afectados que aquellos fármacos con menor unión a las proteínas plasmáticas. La mayoría de los neurólogos especialistas en el tema, sugieren control seriado, mensual, de los niveles plasmáticos del fármaco durante todo el embarazo. El metabolismo normal del fármaco se recupera habitualmente 2 a 3 meses después del parto. Una excepción la constituye el fármaco Lamotrigina, la cual retorna a su metabolismo normal a las pocas semanas después del parto, por lo que requiere un ajuste más rápido en su dosis (48-50). Hay que considerar además que muchas de las mujeres epilépticas embarazadas, interrumpen el tratamiento anticonvulsivante, por los riesgos potenciales de éstos sobre el feto (50). Se refuerza la importancia de la relación médico paciente y la comprensión de la mujer embarazada sobre los riesgos y beneficios de un buen control de su epilepsia.

c. Efectos de la Epilepsia sobre el embarazo

Existe un número significativo de complicaciones durante el embarazo, que son más frecuentes en las mujeres epilépticas. Se describe, según diferentes estudios de la literatura, que el riesgo de sangramiento vaginal, hiperémesis, eclampsia-pre-eclampsia y desprendimiento de placenta aumentan al doble en la mujer epiléptica embarazada en relación a la población general (55). Estos factores a su vez, aumentan la posibilidad de parto prematuro y la realización de cesáreas de urgencia. Algunas de estas complicaciones se atribuyen al efecto directo de las crisis epilépticas, mientras que otros se atribuyen a la combinación de la terapia anticonvulsivante y las crisis propiamente tal. El control de crisis continúa siendo la mejor herramienta terapéutica para evitar dichas complicaciones.

Las crisis convulsivas, especialmente las de tipo tónico clónico generalizadas, pueden ser de alto riesgo durante el trabajo de parto y el parto propiamente tal. Pueden producir acidosis e hipoxia materna, con el consecuente riesgo para el niño, produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca fetal, mayor riesgo de hipoxia y muerte del recién nacido. También se les asocia a un retardo en el desarrollo del niño (51, 55).

Las crisis no convulsivas tienen un menor riesgo materno-fetal, pero pueden interferir en la cooperación de la madre durante el trabajo de parto. Afortunadamente el riesgo de crisis durante el parto es bastante poco frecuente, presentándose solo en el 1% de las mujeres epilépticas (51, 55).

Si se presentan crisis, deben ser rápidamente controladas mediante benzodicepinas, con especial alerta de prevenir el riesgo de depre-

sión respiratoria en el neonato. El objetivo principal es evitar que la paciente presente un estado epiléptico.

Diferentes tipos de fármacos anticonvulsivantes pueden producir deficiencia de vitamina K en el recién nacido, causado por la inhibición del transporte de esta vitamina a través de la placenta. Estos fármacos incluyen Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Primidona y Diazepam. Los fármacos antiepilépticos de segunda generación, aún no han sido bien estudiados al respecto. Las potenciales complicaciones hemorrágicas por la falta de vitamina K pueden alcanzar hasta un 30% de mortalidad en el recién nacido (50). Las pacientes que utilizan este tipo de fármacos anticonvulsivantes, deben ser tratadas adicionalmente con vitamina K oral, 10 mg/día, a partir de las 36 semanas de gestación. El recién nacido debe recibir vitamina K 1 mg intramuscular o endovenoso en el momento del parto (51).

d. Efectos de las crisis maternas sobre el desarrollo fetal

Las crisis convulsivas maternas, especialmente las generalizadas, tienen un alto riesgo para el feto. Las crisis generalizadas producen hipoxia y acidosis fetal. Lo anterior puede desencadenar un aborto espontáneo o hemorragias intracraneales en el niño (43, 52).

El estado epiléptico constituye una emergencia pues puede afectar gravemente tanto la salud materna como fetal. La mortalidad infantil y materna puede alcanzar hasta un 50% y 30%, respectivamente (52). Las crisis epilépticas no convulsivas tienen un efecto menos claro sobre la salud del feto. Estudios recientes se inclinan por afirmar que su efecto es menos dañino y básicamente podrían interferir en el trabajo de parto, por la escasa cooperación materna.

La terapia anticonvulsivante se asocia potencialmente a numerosos efectos dañinos sobre el feto, entre los cuales se puede mencionar: retardo del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas mayores y menores, disfunción cognitiva y mayor mortalidad infantil. (43, 51-54). Numerosos autores han referido el conjunto de síntomas descritos previamente como el *Síndrome anticonvulsivante fetal*.

EPILEPSIA Y MENOPAUSIA

La menopausia es una etapa fisiológica en la vida de la mujer, la cual no ha sido bien estudiada en el caso de la mujer epiléptica. Existen pocos estudios prospectivos; la mayor cantidad de la información que se dispone sobre el tema está basada en la experiencia clínica y en algunos estudios retrospectivos (55). Sin embargo, es fundamental para el médico especialista considerar los efectos de la Epilepsia y de la terapia anticonvulsivante sobre la menopausia y los efectos de los cambios hormonales asociados con la menopausia propiamente tal y con las terapias de reemplazo hormonal sobre la actividad epileptiforme.

En la actualidad, existe numerosa evidencia que muestra que las hormonas femeninas y las fluctuaciones en sus niveles, pueden tener una

gran influencia en la frecuencia de crisis en la mujer epiléptica. Los estrógenos, como ya se ha discutido en este mismo artículo, tendrían un efecto pro-convulsivante y la progesterona junto a sus metabolitos, un efecto anticonvulsivante.

En términos operativos, se considera la Menopausia como la ausencia absoluta de menstruaciones, amenorrea, por un período mínimo de un año, acompañado de una estabilización en rangos bajos de los niveles de las hormonas femeninas (56). Durante el período perimenopáusico, los niveles de estrógenos declinan gradualmente y los niveles cíclicos de progesterona, durante la fase lútea, también se reducen. La relación entre los niveles de estrógenos y progesterona se hace más impredecible, por lo que el período perimenopáusico se relaciona con un mayor riesgo de actividad epileptiforme. Diferentes estudios han mostrado este aumento de frecuencia de crisis durante la perimenopausia y es especialmente marcado en aquellas mujeres que han tenido historia de patrón catamenial en sus crisis (56).

Es bien conocido ya que el promedio de edad en que la mujer alcanza la menopausia es entre los 48 y 55 años de edad. Algunos estudios han sugerido que algunos tipos de epilepsia, especialmente del lóbulo temporal, se asociarían con menopausias más precoces (57). Estudios recientes han sugerido que, en general, la mujer que presenta crisis epilépticas durante su vida adulta, alcanzará la menopausia 3 años antes que la población femenina general (56).

Finalmente durante la menopausia, se espera que la gran mayoría de las mujeres experimente una reducción en la tasa de crisis epilépticas. Sin embargo, los estudios publicados señalan que la principal reducción de crisis ocurre en mujeres que han experimentado la epilepsia catamenial, o patrones catameniales en sus crisis, encontrándose reportes que hasta un 69% de dichas mujeres experimentan una reducción de las crisis durante la menopausia (58).

La terapia de reemplazo hormonal en la mujer epiléptica, propia de la menopausia, al igual que en la población general, tendría beneficios demostrados, especialmente en la protección de las osteoporosis, la cual se encuentra exacerbada por la terapia anticonvulsivante (59). Lo importante es determinar que tipo de tratamiento de sustitución hormonal se va a emplear. Deben evitarse preparados con estrógenos exclusivamente, o con testosterona (precursor de estrógenos) pues alteran el metabolismo de los fármacos antiepilépticos y aumentan el riesgo de crisis. Se piensa que lo más adecuado sería combinar terapias con estrógenos y preparados con progesterona natural, lo que minimizaría el riesgo de crisis. Se recomienda igualmente un monitoreo periódico de los niveles de anticonvulsivantes, mientras dure el tratamiento de reemplazo hormonal (60, 61).

La osteoporosis es otro problema que debe enfrentar la mujer epiléptica una vez que alcanza la menopausia, período ampliamente conocido por un mayor riesgo de presentarla, por la reducción de las hormonas

femeninas. La mujer epiléptica, especialmente por los fármacos anti-convulsivantes, tienen un mayor riesgo de osteoporosis durante toda su vida, pero se incrementa significativamente durante la menopausia.

Según diversos estudios publicados en la literatura, la mujer epiléptica tiene mayor riesgo de fractura, osteopenia y osteoporosis (62-64). El riesgo de fractura sería independiente del tipo de crisis, aunque las crisis tónico-clónico generalizadas tienen mayor riesgo de caídas y traumas, por lo que se asocian a mayor riesgo de fracturas.

Algunos fármacos antiepilépticos son bien reconocidos por su asociación con una mayor pérdida de masa mineral ósea, a través de un mecanismo de inducción enzimática hepática, lo que favorece el catabolismo de la vitamina D (65, 66). Entre estos fármacos destaca el fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina y oxcarbazepina (67, 68). Para este grupo de paciente epilépticas se recomienda dietas altas en Calcio y vitamina D, asociado a una adecuada exposición a la luz solar. Algunos autores sugieren el uso de 1000 mg Calcio/ 400 UI Vitamina D, en dosis diarias para la mujer perimenopáusica y 1500 mg Calcio/ 600 UI Vitamina D, en dosis diarias, para la mujer postmenopáusica (69).

COMENTARIOS FINALES

La mujer epiléptica requiere un manejo y seguimiento único, que abarque cada etapa de su vida reproductiva, considerando la mejor opción farmacológica antiepiléptica y las variaciones hormonales propias de cada etapa, cuyo objetivo final sea evitar las posibles complicaciones y/o efectos secundarios de la enfermedad o del tratamiento propiamente tal. La mujer epiléptica debe enfrentar mayores riesgos: infertilidad, complicaciones durante el embarazo, teratogenicidad, osteoporosis, entre otros.

Los cambios en los niveles de las hormonas femeninas, propios de cada ciclo reproductivo y lo largo de toda la vida de la mujer, constituye un factor fundamental que puede afectar la frecuencia de crisis epilépticas y alterar el metabolismo de los fármacos antiepilépticos propiamente tal.

Es de suma importancia que el médico entregue una debida educación a la mujer en todas las etapas de su vida reproductiva, procurando un tratamiento individualizado según el ciclo de vida en que se encuentre y planificar en forma conjunta eventos futuros, especialmente el embarazo, de manera de minimizar todos los posibles riesgos maternos y fetales.

Finalmente, como cada vez se disponen de más alternativas terapéuticas para el manejo de la mujer epiléptica en las diferentes etapas de su vida reproductiva, se hace cada vez más necesario un manejo multidisciplinario donde participen neurólogos, ginecólogos y obstetras, buscando optimizar e individualizar el tratamiento según la etapa de vida en que se encuentre la mujer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herzog A. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008;17: 151-159.
2. Santin J. Epilepsia en la Mujer. Cuadernos de Neurología. Vol. XXV-2001
3. Gilad R., Sadeh M., Rapaport A., Dabby R., Lampl Y. Lamotrigine and catamenial epilepsy. *Seizure* , 2008;17: 531-534.
4. Tatum WO, Liporace J, Benbadis S et al. Updates on the Treatment of Epilepsy in Women. *Arch Intern Med*, 2004; 164:137-145
5. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. 1999; 53 (suppl 1): S42-S48.
6. Woolley CS, Schwartzkroin PA. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia*. 1998; 39 (suppl 8): S2-S8.
7. Yerby MS. Special considerations for women with epilepsy. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 159S-170S
8. El-Sayed YY. Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39 (suppl 8):S17-S25.
9. Morrell MJ. Effects of epilepsy on women's reproductive health. *Epilepsia*. 1998; 39 (suppl 8): S32-S37.
10. Rattay J, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001; 56:31-36.
11. Rociszewska D. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs, and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:47-51.
12. Morrell MJ. Sexual dysfunction in epilepsy. *Epilepsia*. 1991;32(suppl 6):S38-S46.
13. Chiofalo N, Kirschbaum A, Fuentes A, Cordero ML, Madsen J. Prevalence of epilepsy in children of Melipilla, Chile. *Epilepsia* 1979; 20:261-266
14. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, Naftolin F. The use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA*. 1986 ;256:238-240.
15. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology*. 1998; 51:944-948.
16. Tatum WO, Galvez R, Benbadis SR, Carrazana E. New antiepileptic drugs. *Arch Fam Med*. 2000;9:1135-1141.
17. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356:323-329.
18. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 2(7581):1296, 1968.
19. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:135-40.
20. Tomson T y Battino D. Teratogenic Effects of Antiepileptic Medications. *Lancet Neurol*. 2012 Sep; 11 (9):803-13.
21. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
22. Tomson T, Battino D. The management of epilepsy in pregnancy. In: Shorvon S, Pedley TA, editors. *The blue books of neurology: the epilepsies 3* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 241-64.
23. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2009; 51: 805-10
24. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011; 68: 1275-81.
25. Tomson T, Battino D, French J, et al. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: the role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav* 2007;11(3):277-82.
26. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011; 76: 1817-23.
27. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 1692-99.
28. El-Sayed YY. Obstetric and gynaecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 8) :S17-S25).
29. Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986;1(8494):1392-3.
30. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1991;324(10):674-7
31. Gaily E, Granstrom ML. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology* 1992;42(suppl 5):128-31.
32. Yerby MS, Leavitt A, Erickson DM, McCormick KB, Loewenson RB, Sells CJ et al. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 1992;42(4 suppl 5):132-40.
33. Beck-Mannagetta G, Janz D. Data on psychomotor and mental development in children of epileptic mothers: a retrospective study. In: Janz D, Dam M, Richens A et al, editor(s). *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York: Raven Press, 1982:443-45.
34. Hattig H, Helge H, Steinhausen HC. Infants of epileptic mothers: development scores at 18 months. In: Wolf P, Dam M, Janz D et al, editor(s). *Advances in Epileptology*. Vol. 16, New York: Raven Press, 1987:579-81.
35. Hill RM, Verniaud WM, Rettig GM et al. Relation between antiepileptic drug exposure of the infant and developmental potential. In: Janz D, Dam M, Richens A et al, editor(s). *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York: Raven Press, 1982:409-17.
36. Nomura Y, Takabe Y, Nomura Y et al. The physical and mental development of infants born to mothers treated with antiepileptic drugs. In: Sato T, Shinagawa S, editor(s). *Antiepileptic drugs and pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984:187-195.
37. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010 Jan 1;33(1):73-9.
38. Kimford J Meador, Gus A Baker, Nancy Browning et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*, 12 (3):244 - 252, March 2013.
39. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 800-13.
40. Tomson T, Hillema V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007; 335:769-73.
41. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609-17.
42. Karnard D, Kalpalatha K. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med* 2005 Vol.33, N°10.

43. Minagar A. Epilepsy and Pregnancy. *Neurological Disorders and Pregnancy*. 2011, 6,91-121.
44. Yerby M. Pregnancy and the mother with epilepsy. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
45. Cahill WT, Kovilam OP, Pastor D, et al: Neurologic and fetal outcomes of pregnancies of mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 289.
46. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al: American Academy of Neurology; Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1229-12236.
47. Pennell PB: Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61: S35-42.
48. Pennell PB, Newport D, Stowe ZN, et al: The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62: 292-295
49. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, et al: Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59: 252-255.
50. Fonager K, Larsen H, Pedersen L, et al: Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 289-294.
51. Yerby MS, Kaplan P, Tran T, et al: Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: S25-37.
52. Yi-Hua C, Hung-Yi C, Heng-Ching L, et al: Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Archiv Neurol* 2009; 66: 979-984.
53. Yerby MS, Collins SD: Teratogenicity of antiepileptic drugs. In Wylie E (eds) *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997, pp.785-798.
54. Kim J, Kondratyev A, Gale K, et al: Antiepileptic drug induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 165-173.
55. Cramer J., Gordon J., Schachter S., Devinsky O. Women with epilepsy: Hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy & Behavior* 11 (2007) 160-178.
56. Mitchell E.S., Woods N.E., Mariella A., et al: Three stages of menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause* 2000; 7: 334-349.
57. Holmes L.B., Wyszynski D.F., Lieberman E., et al: The AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61: 673-678.
58. McAuley J.W., Sapna S.J., Moore J.L., et al: Characterization and health risk assessment of postmenopausal women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 353-355.
59. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results of the Women's Health Initiative randomized, controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
60. Harden C.L., Herzog A.G., Nikolov B.G., et al: Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 1447-1451.
61. Pennell P.B.: 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 46-53.
62. Souverein P.D., Webb D.J., Petri H., et al: Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research database. *Epilepsia* 2005; 46: 304-310.
63. Vestergaard P.: Epilepsy, osteoporosis and fracture risk: a meta analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 277-286.
64. Persson H.B.I., Alberts K.A., Farahmand B.Y., et al: Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 768-772.
65. Ensrud K.E., Walczak T.S., Blackwell T., et al: Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051-2057.
66. Harden C.L.: Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: S16-S22.
67. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L., et al: Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1130-1137.
68. Feldkamp J., Becker A., Witte O.W., et al: Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density: evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 37-43.
69. Valmadrid C., Voorhees C., Litt B., et al: Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1369-1374.
70. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in off spring. *Neurology* 2005; 64: 1874-78.
71. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-98.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

ESTADO EPILÉPTICO, CONSIDERACIONES SOBRE MANEJO Y TRATAMIENTO

STATUS EPILEPTICUS, MANAGEMENT AND TREATMENT CONSIDERATIONS

DRA. FRANCESCA SOLARI B. (1)

1. Neuróloga de la Infancia y Adolescencia. Neurofisióloga. Clínica Las Condes.

Email: fsolari@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El estado epiléptico es una emergencia médica. Existen diversas definiciones de estado epiléptico y clasificaciones según etiología, tipo de crisis y respuesta a terapia. En esta revisión, se adopta la variable tiempo como fundamental en el manejo del paciente. Otro concepto que se resalta, es la sospecha frente a pacientes graves o con ciertas patologías, la posibilidad de presentar estado epiléptico no convulsivo, ya que la identificación de este, podría mejorar el manejo del paciente grave. Las benzodiazepinas siguen siendo la terapia de primera línea, con una muy buena tasa de respuesta, cuanto más precoz se adopte la terapia. Se discuten diferentes terapias de segunda línea (fenitoína, fenobarbital, valproato, levetiracetam y midazolam) y se mencionan aquellas de tercera línea, tanto farmacológicas como otras (dieta cetogénica, inmunosupresores, corticoides y cirugía).

Palabras clave: Estado epiléptico, monitoreo EEG continuo, tratamiento antiepiléptico.

SUMMARY

Status epilepticus is a medical emergency. There are several definitions of status epilepticus and classifications by etiology, seizure type and response to therapy. In this review, the time variable is taken as fundamental in patient management. Another concept to highlighted is the suspicion in severe patients or with certain diseases, the possibility of presenting non-convulsive status epilepticus, since the identification of this, might improve the management of critical patient. Benzodiazepines remain the first-line therapy, with a very good response rate, when the earlier therapy is adopted. We discuss different second-line therapy (phenytoin, phenobarbital, valproate, levetiracetam and midazolam) and allude those third-line, pharmacological and other (ketogenic diet, immunosuppressants, corticosteroids and surgery).

Key words: Status epilepticus, continuous EEG -antiepileptic treatment.

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico convulsivo (EEC) en niños, como en adulto, es una emergencia médica que pone en riesgo vital a la persona, requiriendo un reconocimiento y tratamiento rápido. Uno de los estudios epidemiológicos prospectivos clásicos, que incluye adultos y niños, describe una incidencia de 40 a 80 por 100.000, con una tasa de mortalidad de un 22% para el estado epiléptico convulsivo generalizado (1). El estado epiléptico no convulsivo constituye aproximadamente un 20 a 25% de los casos de estado epiléptico, ocurriendo en un 8% de todos los pacientes comatosos sin signos clínicos de actividad ictal clínica y la persistencia en un 14% de los pacientes luego de haber controlado un episodio de estado epiléptico generalizado (2-4). La incidencia de EEC en niños es menor que en adulto, pero igual de significativa si consideramos la alta co-morbilidad asociada y riesgo de mortalidad. Esta es de 10 a 58 por 100.000/año entre 1 a 18 años de edad (promedio de 38,8 y mediana de 43,8 por 100.000/ año) (1, 5-7). Dos estudios han reportado alta incidencia en niños menores de un año, 135,2 y 156 por 100.000/año (1, 6). El EEC es común en niños con epilepsia, representando entre 9,1 a 27% de los casos (8-10).

Hablar de estado epiléptico en adulto y niños es poner en un mismo lugar una serie de causas y tipo diferentes de estado epilépticos, que según su etiología va a cambiar la agresividad y terapia a seguir.

DEFINICIÓN

Estado Epiléptico (EE) es una condición patológica caracterizada por crisis epilépticas recurrentes sin recuperación completa entre ellas, o actividad ictal continua eléctrica y/o clínica por 30 minutos o más, con o sin alteración de conciencia o por lo menos dos o más crisis, entre las cuales no haya recuperación de conciencia.

La definición inicialmente propuesta por la Liga Internacional de Epilepsia (ILAE), en la clasificación de crisis epilépticas lo describe como "una crisis que persiste por una suficiente cantidad de tiempo o se repite frecuentemente, sin recuperación de conciencia entre crisis" faltando dentro de esta una definición de tiempo específica (11).

Sin embargo, frente a esta definición de consenso hay evidencias, tanto en modelos animales como clínica, acerca de la existencia de daño neuronal antes de los 30 minutos de establecida la condición. Por esta razón, Lowenstein ha propuesto reemplazar los criterios previos por otros más precoces y definir EE generalizado convulsivo (EEGC) como crisis generalizadas >5 minutos de duración, o dos o más crisis entre las cuales el paciente no recupere la conciencia plenamente (12). Uno se puede preguntar ¿por qué cinco minutos? En adultos, en un clásico estudio realizado por Gastaut y Broughton (13) demostraron que las crisis típicamente tónico-clónicas generalizadas raramente duraban más de cinco minutos. A su vez, Theodore et al, mostraron que el promedio de duración de crisis TCG en pacientes adultos monitorizados con Video EEG era de 62 segundos (14). En niños, sin embargo, las crisis pueden ser más largas que cinco minutos, especialmente si hablamos de crisis febriles. No es infrecuente que las crisis sean de mayor duración que el adulto, llegando hasta 10 minutos. Pero similar a los adultos, mientras más larga la crisis, más difícil es de detener, pero sin embargo, es razonable usar un corte más laxo entre 5 a 10 minutos, que estricto corte de los 5 minutos del adulto (15).

El Estado Epiléptico no Convulsivo (EENC) es un término que engloba a una serie de condiciones en las cuales hay actividad eléctrica ictal prolongada, acompañada de síntomas no convulsivos. Intentando esquematizar el diagnóstico se propuso por Shorvon en el primer coloquio de estado epiléptico realizado en Londres en abril, 2007, que por lo menos debe cumplir con tres criterios mínimos.

- 1.- Disminución del nivel de conciencia u otro déficit neurológico.
- 2.- Electroencefalograma con crisis eléctricas típicas o descargas continuas.
- 3.- Respuesta clínica y eléctrica a anticonvulsivantes (punto controversial, especialmente después de un largo período).

Se han descrito dos fenotipos de EENC: (16-18)

- 1.- El paciente confuso que se presenta en el servicio de Urgencia, con un relativo buen pronóstico o portador de un síndrome epiléptico crónico.
- 2.- El paciente agudamente enfermo con un importante compromiso de conciencia, con o sin movimientos motores sutiles.

El **Estado Epiléptico Refractario (Eerefractario)**, es cuando la crisis sobrepasa los 60 minutos, pero al igual que la definición anterior, no está limitada solo a una definición de tiempo porque podrían ser considerados refractarios también, cuando no responden a dos o tres antiepilepticos (19).

Ha habido una serie de intentos para clasificarlos, la primera fue la derivada del Coloquio de Epilepsia del año 1962, que sirvió de base para la Clasificación Internacional de Epilepsia en relación al tipo de crisis (20) propuesta por Gastaut en 1970, confirmada en reunión de Buenos Aires (2001) (21) y en revisión de terminología publicada en 2006 por Engel (22). En ella divide el EE en generalizado, focal y no convulsivo. Otra clasificación propuesta por Treiman (23) y que ha demostrado gran utilidad práctica, divide al EE en 3 tipos básicos: a) **generalizado convulsivo (EEGC)**, b) **no convulsivo (EENC)** que incluye EE parcial complejo y EE de ausencias y c) **parcial simple o focal (EEF)**. Esta clasificación también se basa en el tipo de crisis, siendo diferente a la propuesta por ILAE que incluye dentro del EENC, el EE parcial complejo y de ausencias. También se ha clasificado el EE según etiología del EE como se observa en Tabla 1.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE EEC OBTENIDO DE REVISIÓN DE ESTUDIOS TIPO III EN NIÑOS

TIPO	DEFINICIÓN	EJEMPLO
Agudo sintomático	EEC que ocurre en una enfermedad aguda o un insulto al SNC	Meningitis, encefalitis, alteración de electrolitos, sepsis, hipoxia, trauma, intoxicación
Remoto sintomático	EEC ocurre sin una provocación aguda en un niño con historia previa de alteración del SNC o encefalopatía crónica	Malformación de SNC, lesión traumática cerebral previa, alteración cromosómica
Remoto sintomático con un evento agudo gatillante	EEC en una encefalopatía crónica pero con una provocación aguda	Por ejemplo, malformación del SNC asociada a hipoglicemia o infección u otro insulto agudo
Encefalopatía progresiva	EEC en una patología de base progresiva	Por ejemplo Enf.mitocondrial, de depósito, aciduria orgánica, aminoacidopatías, etc.
Febril	EEC con único gatillante la fiebre, descartado infección directa de SNC	Infección respiratoria superior, sinusitis, sepsis
Criptogénico*	EEC sin un precipitante agudo o enfermedad de base conocido	Desconocido Incluye Epilepsias de origen genético

Ref. 24.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE MANEJO

Sabemos que estado epiléptico es una emergencia neurológica aguda y de riesgo vital, que un tratamiento rápido y apropiado de la crisis y la causa de base, reduce significativamente la morbi-mortalidad asociada. La pregunta que se hace uno a continuación es: ¿Todos los estados epilépticos tienen el mismo riesgo de daño neuronal? y por lo tanto

- ¿Es necesario propender a un tratamiento precoz y agresivo para todos los tipos de estados epilépticos tanto para el EEC y el EENC?
- ¿Cómo poder definir el tratamiento y poder medir el impacto en el paciente a futuro?

Para eso es necesario saber cuál es el pronóstico de cada uno, que va depender de variables como la causa de origen y posibilidad de manejo de la causa de base, identificación del estado epiléptico, la respuesta a fármacos y también el tipo de estado epiléptico.

La estrategia de tratamiento inicial incluye apoyo y manejo de la vía aérea, respiratoria y venosa permeable, tratamiento inicial abortivo de crisis (benzodiazepinas), *screening* de la etiología y el tratamiento inmediato de las posibles causas que puedan llevar a un compromiso vital (meningitis, hipertensión endocraniana, lesión intracerebral aguda, entre otros) El paciente debe ser trasladado de inmediato a una Unidad de Cuidados Intensivos y conectado a monitor cardio respiratorio y monitoreo electroencefalográfico.

El objetivo de la terapia posee tres pilares principales:

- Terminar crisis electroclínicas y electrográficas
- Prevenir la recurrencia de crisis
- Manejo de las complicaciones

CAUSA DE ORIGEN

Tanto en niños como en adultos, la determinación de la etiología ayuda a estratificar el riesgo y predecir el pronóstico. En un estudio prospectivo observacional, de 1.382 niños que debutaron con crisis, un 10% lo hicieron como Estado epiléptico. La etiología más común fueron crisis febriles (32%) De las agudas sintomáticas (17%), la causa más frecuente fue infección del SNC. (Gráfico 1) Un 4% de ellos presentó EENC, detectado por monitoreo EEG continuo (25).

IDENTIFICACIÓN

La segunda variable es la identificación, porque si se sabe que se está frente a un EE o EENC, el manejo rápido de la crisis es una de las principales variables positivas que le podemos ofrecer. La dificultad mayor está dada en la identificación del estado epiléptico no convulsivo. Una de las primeras publicaciones que advirtió sobre esto, fue en 1992 (Jordan y Col.), donde realizó electroencefalogramas continuos (EEGc) en pacientes en Unidad de cuidados intensivos neurológico, encontrando que un 34% de estos presentaba crisis no convulsivas y un 76% de ellos correspondía a estado epiléptico no convulsivo. (26). Luego de esta publicación, se han reportado tanto en niños como

en adultos, diversas series donde describen la ocurrencia de crisis no convulsivas en:

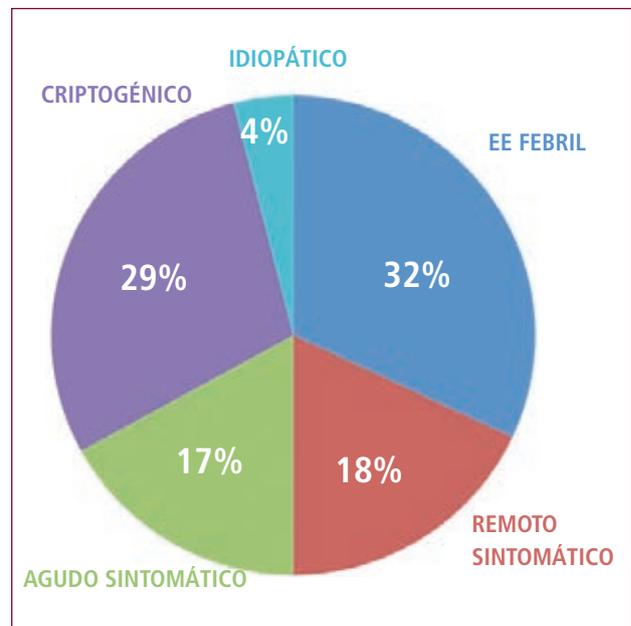
- 27% de los pacientes comprometidos de conciencia (27)
- 48% después de terminar un EEGc (28)
- 22% de pacientes con traumatismo cerebral severo (29)
- 6% de Accidente vasculo cerebral isquémicos (30)
- 28% de pacientes con hemorragia intracerebral (30)
- 8% de pacientes comatosos (31)

El EENC en pacientes críticamente enfermos se asocia con alta mortalidad y severidad del compromiso de conciencia, aumentando la morbi-mortalidad en los adultos si le sumamos el retraso en el inicio de la terapia (32, 33).

En todos estos pacientes, la única manera de saber que están en EENC, es la monitorización con EEGc. Lo importante es tener la sospecha diagnóstica, para indicar a tiempo el monitoreo. Por ello recomendamos monitorizar a:

- Pacientes comprometidos de conciencia secundarios a un traumatismo agudo u otra lesión cerebral
- Compromiso de conciencia sin etiología clara
- Pacientes que posterior a un estado convulsivo no recuperan conciencia
- Pacientes con Estado epiléptico refractario
- Pacientes comprometidos de conciencia secundarios a hipoxemia o encefalitis

GRÁFICO 1. ETIOLOGÍA DE ESTADO EPILÉPTICO DE NUEVO INICIO EN NIÑOS



Datos obtenidos del trabajo de Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al: A prospective study of new onset seizures presenting as status epilepticus in childhood, 2010(25)

Desde 1992, han aparecido múltiples publicaciones sobre la ocurrencia de EENC en adultos y ahora también en niños. Una de las últimas en este grupo etario, fue publicada en *Neurology* del 2011, donde tomaban 100 niños cursando encefalopatía aguda, monitorizados. De estos un 46% presentó crisis no convulsivas y/o EENC, llegando un 14% de ellos después a presentar crisis clínicas (34).

RAPIDEZ EN LA TERAPIA

En un estudio retrospectivo de 154 niños con EE comparados con niños EE abortados y EE refractarios, de los 71 niños que continuaron convulsionando luego del tratamiento de primera y segunda línea, las crisis cedieron al tercer fármaco en un 100% cuando fue administrado dentro de los 60 minutos iniciales desde el primer tratamiento y solo un 22% si fue administrado en forma posterior a la hora del primero (35, 36).

En relación a lo mismo, en otro estudio prospectivo observacional de 182 niños con EE convulsivo, encontraron que por cada minuto de retraso entre el inicio del EE y la llegada al servicio de urgencia, tenían un incremento acumulativo de un 5% de incrementar el riesgo de tener un EE mayor a 60 minutos (37).

Diferentes estudios han demostrado que el anticonvulsivante es más efectivo mientras más rápido sea usado desde el inicio de la crisis (*Lambrechesen 2008, Lewena 2006, Eriksson 2005*).

Parte de la explicación estaría dado por hallazgos en modelos animales, donde se ha observado cambios en los receptores post Estado epiléptico, con la internalización de los receptores GABA, contribuyendo a la no respuesta a anticonvulsivantes y refractariedad a la terapia (*H. Goodkin, Virginia USA*) (*G. Sperk, Innsbruck, Austria*)

La principal agresividad terapéutica que debemos tener es la rapidez en la instauración de la terapia apropiada. En relación a esto aparece en el último tiempo, el concepto de Estado epiléptico emergente (16).

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Varios fármacos han sido estudiados como terapia de primera línea para manejar las crisis convulsivas, pero los únicos que poseen evidencia clase I nivel A, son las benzodiazepinas, Lorazepam y Midazolam y Clase IIa nivel A para Diazepam. Estas están recomendadas incluso en uso pre-hospitalario, que como mencionamos anteriormente la rapidez del manejo, mejora el pronóstico de control de crisis. Dentro de los efectos más temidos de estos, es el uso en pacientes no intubados y la depresión respiratoria que puedan causar. Sin embargo, un estudio aleatorizado y controlado mostró que fue menos frecuente la presentación de depresión respiratoria en aquellos pacientes tratados con benzodiazepinas en EEC generalizado, que en aquellos que recibieron placebo (38), (Tabla 2).

Luego del uso de benzodiazepinas, es necesario mientras se estudia y encuentra la causa del EE, el manejo con un fármaco anticonvulsivante llevándolo rápidamente a niveles plasmáticos con una dosis de carga y luego de mantención. La elección de este antiepileptico es controversial y diferentes estudios avalan a cada uno de los propuestos. Lo que sí se está de acuerdo es cuales serían, valproico, fenitoína o fosfenitoína, fenobarbital, levetiracetam e infusión continua de Midazolam. De los fármacos mencionados, se puede elegir a cualquiera a excepción de la fenitoína en pacientes con historia de epilepsia generalizada, donde es más efectivo el uso de Valproico (39). Todos ellos cuentan con presentación intravenosa (Tabla 3).

En caso de que no responda a la terapia de segunda línea, hay discusión de si inmediatamente agregar otro agente en infusión continua o repetir la dosis de fármacos de segunda línea o usar en adición al elegido. Los tiempos no están claros, pero si no responden estos, vendría la tercera etapa (Tabla 4).

Cuando se pasa a la tercera etapa es necesario evaluar una serie de variables para tomar la decisión de qué se va a usar. Dentro de estas está el riesgo de morbi-mortalidad, etiología y condición de base del paciente, tipo de EE y edad del paciente. Por un lado se encuentran los agentes anestésicos y luego el uso de terapias alternativas como corticoides, inmunoterapia, dieta cetogénica y cirugía entre otros. Cada uno puede tener su indicación en situaciones especiales, siendo la mayoría de las publicaciones reportes de casos.

TABLA 2. DOSIS DE BENZODIAZEPINAS DE PRIMERA LÍNEA

DROGA	DOSIS	VELOCIDAD DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS ALTERNATIVAS RECOMENDADAS	EFFECTOS ADVERSOS	CONSIDERACIONES
DIAZEPAM	0.15 mg/kg IV hasta 10 mg por dosis, se puede repetir en 5 min	Hasta 5 mg/min (IVP) Pediatria: 2–5 años, 0.5 mg/kg (VR); 6–11 years 0.3 mg/kg (VR); mayor de 12 años, 0.2 mg/kg (VR)	Hipotensión Depresión respiratoria	Redistribución rápida (corta duración), metabolito activo, La solución IV contiene propylen glicol
LORAZEPAM	0.1 mg/kg IV hasta 4 mg por dosis, se puede repetir en 5–10 minutos	Hasta 2 mg/min (IVP)	Hipotensión Depresión respiratoria	Diluir 1:1 con solución salina La solución IV contiene propylen glicol

TABLA 3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FENOBARBITAL
<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la conductancia mediada por cloro de los receptores del GABA_A • Fenobarbital i.v es capaz de controlar EE en aproximadamente un 60-70% • Un 20% de los que responden continúan con crisis eléctricas y no convulsivas • Barbitúrico frecuentemente requiere apoyo ventilatorio • Se asocia también a hipotensión, especialmente si se asocia a otra benzodiazepina • Dosis 20 mg/kg IV, puede ser dado un adicional de 5–10 mg/kg
ÁCIDO VALPROICO
<ul style="list-style-type: none"> • Diversos mecanismos de acción que resultan en una disminución en la excitación vía modulación de corrientes de sodio y calcio, y también en un aumento de la inhibición vía receptores de GABA_A • Amplio espectro: crisis generalizadas como focales • Respuesta variable entre 70-100%, en dosis de 20 a 40 mg/kg en infusión i.v. • Ceden las crisis alrededor de 30 minutos • RAM: 1 en 500 casos aumenta la hepatotoxicidad en niños menores de 2 años • Otros: trombocitopenia e hiperamonemia • Dosis 20–40 mg/kg IV, puede ser dado un adicional de 20 mg/kg
LEVETIRACETAM
<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad de target inhibitorios y excitatorios • Pocos estudios, respuesta está alrededor del 69% • Respuesta es más altas cuando se da una dosis de carga en paciente previamente en terapia • Trabajo en niños, mostró eficacia de un 45%, parcial 27%, sin respuesta 28% • RAM muy bien tolerado • Dosis 1,000–3,000 mg IV, en pediatría 20–60 mg/kg IV
FENITOINA
<ul style="list-style-type: none"> • Infusión es lenta • Complicaciones cardíacas (arritmias) • Respuesta es similar al valproico, pero de menor espectro, (focales) • Dosis 20 mg/kg IV, puede ser dado un adicional de 5–10 mg/kg. • Solo compatible en solución salina
MIDAZOLAM
<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepina • Atraviesa rápidamente barrera hemato-encefálica, rápida eliminación, pero la vida media aumenta con el tiempo de uso • Tasa de respuesta 80-90% • Comparación Tiopental v/s Midazolam respuesta inicial es similar • Mayor tasa de recurrencia • Dosis 0.2 mg/kg; administrada a una tasa de infusión de 2 mg/min e infusión continua a 0.05–2 mg/kg/hr

Ref. (40,41).

Agentes anestésicos:

Tiopental (16, 42)

- Entra al SNC rápidamente y corta vía eliminación, pero se deposita en lípidos
- Respuesta es de un 74-100%, pero el problema posterior es la continuidad farmacológica
- Siempre debiera ser usado bajo monitoreo EEG

– Todos los pacientes van a requerir apoyo ventilatorio y de inotrópicos por tendencia a la hipotensión

- Efecto inmunosupresor (Glóbulos Blancos periféricos)
- Baja tasa de recurrencia en comparación con Midazolam y Propofol Propofol (41)

- Mecanismo más desconocido, también receptores de GABA_A
- Vida media baja y no se acumula

TABLA 4. FÁRMACOS A USAR EN EE

PRIMERA LÍNEA EE EMERGENTE - Benzodiazepinas
SEGUNDA LÍNEA EE URGENTE - Valproico - Fenitoína - Fenobarbital - Levetiracetam - Midazolam en infusión continua
TERCERA LÍNEA (EE REFRACTARIO) - Anestésico + AE - Otros terapias

- Efectividad similar al Midazolam, pero puede presentar síndrome de perfusión del propofol
- Mayor tasa de recurrencia
- No aprobado su uso en menores de 16 años

OTRAS TERAPIAS ALTERNATIVAS

Pueden ser terapias farmacológicas o no farmacológicas (16, 43), estando dentro de las farmacológicas el uso de Ketamina, que es un agonista del receptor de glutamato N-methyl-d-aspartato, pero que posee solo casos aislados. Posee diversos efectos adversos no deseados como el aumento de la presión intracerebral y alteración del flujo cerebral. Dentro de las terapias no farmacológicas está la dieta cetogénica (16, 43, 44), la cual solo posee reporte de casos al igual que los otros y debe implementarse luego de haber descartado algunas enfermedades metabólicas donde está contraindicada. Requiere manejo estricto de los líquidos y baja concentración

de carbohidratos y puede interactuar con fármacos en uso como el propofol. Dentro de las otras terapias alternativas no farmacológicas está la hipotermia (43, 44), la cual al igual que las otras alternativas propuestas, son serie de casos, pero no comparables entre sí (intensidad de hipotermia variable) y se asocia a benzodiazepinas. Al usar hipotermia se debe vigilar los niveles de anticonvulsivantes porque reduce significativamente el clearance de drogas por reducción de la actividad del sistema citocromo p450, del gasto cardíaco y filtración glomerular.

La cirugía de epilepsia se sabe que detiene las crisis de epilepsia refractaria. Existen reportes de casos y series, que describen la eficacia de diferentes procedimientos quirúrgicos en Eerefractario en niños. Dentro de las etiologías, se incluyen displasias focales corticales, hamartoma hipotalámico, túberes corticales, malformaciones tipo cavernoma intracerebral, encefalitis de Rasmussen e infartos de la circulación anterior prenatal (44, 45) Cuando una lesión causa crisis, se puede plantear resección cortical, lobar o multilobar, además está la Hemisferectomía anatómica o funcional, Callosotomía, Transecciones múltiples subpiales y la instalación de estimulador del nervio vago. Cada una de estas cirugías posee una indicación dependiendo de cada caso (Tabla 5).

SÍNTESIS

Para finalizar, solo recalcar nuevamente, que las mejores herramientas terapéuticas son la identificación y la rapidez de instaurar la terapia adecuada. Cuando esta no es efectiva y se debe escalar en el tratamiento, se debe ser cuidadoso en la elección terapéutica en relación si continúa convulsionando en forma clínica, crisis sutiles o electrográficas, sopesar los efectos adversos de cada una y su interacción y no olvidar que el cambio brusco de terapia es un factor posible de descompensación.

TABLA 5. TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO

	NÚMERO DE ARTÍCULOS RELACIONADOS A TRATAMIENTO DE EE REFRACTARIO	SERIE DE CASOS n>3	COMENTARIOS
FARMACOLÓGICO			
Ketamina	9	2	Neurotoxicidad potencial
Corticoesteroides	16	2	Encefalopatía de Hashimoto. Enfermedad de Rasmussen
Anestésicos inhalatorios	19	2	Alta tasa de complicaciones y morbilidad
Inmunomodulación	3	1	Enfermedad de Rasmussen, Epilepsia parcial continua
NO FARMACOLÓGICOS			
Estimulación del nervio vago	8	2	Epilepsia catastrófica en niños
Dieta cetogénica	20	3	Síndrome de Landau Kleffner, casos pediátricos
Hipotermia	4	2	Serie de casos pequeñas o únicas
Terapia electroconvulsiva	5	1	Serie de casos pequeñas o únicas
Estimulación magnética transcranial	9	1	Epilepsia parcial continua en algunos casos
Manejo quirúrgico	13	4	Más a menudo usado en pediatría

Traducción de tabla, extraída de Publicación Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. Neurocritical Care (16)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

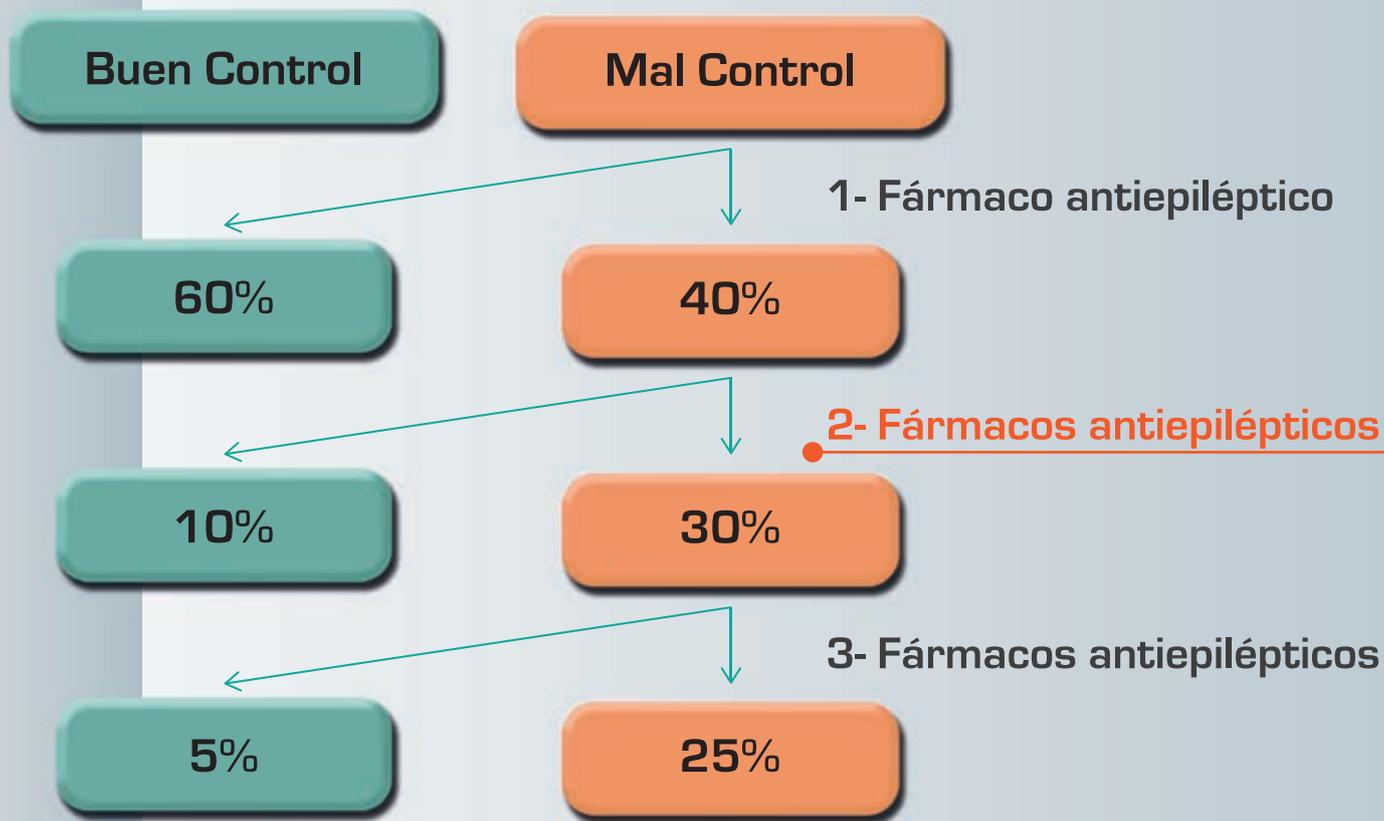
1. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, populationbased epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029–1035.
2. Dunne JW, Summers QA, Stewrat-Wyne EG. Nonconvulsive status epilepticus:a prospective study in adult general hospital. *Q J Med* 1987; 23:117–126
3. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JN, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340–345.
4. De Lorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;38:833–840)
5. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000;55:693–697.
6. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology* 1998;50:735–741.17.
7. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002;58:1070–1076
8. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:618–623.
9. Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol* 2002;52:303–310.
10. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004;63:1027–1034.
11. Treiman DM, Walker MC. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2006;68:577-82. Commission on Classification and Terminology: Of the International League Against Epilepsy: proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic
12. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia.* 1999 Jan;40(1):120-2
13. Gastaut H, Roger J, Ouahchi S, Timsit M, Broughton R An electro-clinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia* 1963 Mar;4:15-44
14. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al: The secondarily generalized tonic-clonic seizure: A videotape analysis. *Neurology* 1994;44:1403-1407,
15. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, et al: Phenomenology of prolonged febrile seizures: Results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2008;71:170-176.
16. Brophy G., Bell R., Claasse J., Alldredge B., Bleck T., Glauser T., et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care* 2012 Aug;17(1):3-23.
17. Shorvon S. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes? *Epilepsia.* 2007;48(Suppl 8):35–8.
18. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Semin Neurol.* 1996 Mar;16(1):33-40
19. Meldrum BS The revised operational definition of generalised tonic-clonic (TC) status epilepticus in adults. *Epilepsia* 1999;Jan;40(1):123-4,
20. Commission on classification and terminology: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-399,
21. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology *Epilepsia.* 2001 Jun;42(6):796-803
22. Jerome Engel, Jr., Chair . Report of the ILAE Classification Core Group *Epilepsia,* 47(9):1558–1568, 2006
23. Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus. En: Engel J, Pedley TA. "Epilepsy a Comprehensive Textbook", Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 669- 680.)
24. J.J. Riviello, Jr.; MD, S. Ashwal, MD, D. Hirtz, MD, T. Glauser, MD; K. Ballaban-Gil, MD; K. Kelley, MD; Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006;67:1542-1550
25. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al: A prospective study of new onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010;74:636-642,
26. Jordan KG. Nonconvulsive seizures (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE) detected by continuous EEG monitoring in the neuro ICU. *Neurology* 1992;42:180
27. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res* 1994;18:155–166.
28. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39:833–840.
29. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999;91:750–756.
30. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60:1441–1446
31. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54:340–345.
32. Sheker BF, Fountain NB: Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003; 61:1066-1073,
33. Young GB, Jordan KG, Doig GS: An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-89,
34. N.S. Abend, A.M. Gutierrez-Colina, A.A. Topjian, H. Zhao, R. Guo, M. Donnelly, R.R. Clancy, D.J. Dlugos, Nonconvulsive seizures are common in critically ill children *Neurology* 2011;76:1071–1077
35. Lambrechtsen FA, Buchhalter JR: Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia* 2008;49:615-625,

36. Freilich E, Zelleke T, Gaillard W. Identification and Evaluation of the Child in Status Epilepticus) *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:144-149
37. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al: Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population based study. *Lancet Neurol* 2008;7:696-703.
38. Alldredge BK. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345(9):631-7.
39. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure.* 2007;16(6):527-32.
40. Gallentine W, Hunnicutt AS, Husain AM: Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009; 14:215-218,
41. Owens J.:Medical Manegment of refractory Status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:176-181,
42. Parviainen I, Uusaro A Kälviäinen R, Kaukanen E, Mervaala E, Ruokonen E., High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002;59:1249-1251
- 43.- Wheless J: Treatment of refractory convulsive Status Epilepticus in children. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:190-194.
44. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: Literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38:377-390
45. Vendrame M, Tobias Loddenkemper T: MDSurgical Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children: Candidate Selection and Outcome. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:182-189.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

EPILEPSIA, UNA PATOLOGÍA DE DIFÍCIL CONTROL

Beyreuther B, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. CNS Drug Rev. 2007;13:21-4.



LACOTEM

LACOSAMIDA 50-100

El primer **complemento**



Aprobado en Octubre 2008 como fármaco de adición en epilepsias parciales en pacientes de 17 años y mayores.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Aprobado agosto 2008 como fármaco de adición en epilepsias parciales, con generalización secundaria o sin ella.



TECNOFARMA

www.tecnofarma.cl



NEUROCIENCIAS

ESTADO EPILÉPTICO DEL ADULTO

STATUS EPILEPTICUS IN ADULTS

DR. JAIME GODOY F. (1), DR. REINALDO URIBE S. (1).

Programa de Epilepsia. Departamento de Neurología. División de Neurociencias. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: jgodoy@med.puc.cl

RESUMEN

El estado epiléptico (EE) es una grave condición que implica mortalidad y deterioro neurológico funcional, por lo que su pronto reconocimiento y tratamiento es indispensable. El cuadro puede presentarse tanto en pacientes con antecedentes de epilepsia como sin ella; en este último caso, generalmente se trata de la manifestación de una enfermedad aguda del sistema nervioso central. Fisiopatológicamente corresponde a una condición distinta a la mera repetición de crisis aisladas ya que en el EE se producen cambios moleculares que explican la perpetuación de las crisis y la resistencia a fármacos. El EE puede dividirse en formas convulsivas y no convulsivas y cada una de ellas a su vez en generalizadas y focales. El EE epiléptico no convulsivo sólo puede diagnosticarse si se lo sospecha y se hace uso de la electroencefalografía para confirmarlo. Existen esquemas terapéuticos convencionales como terapia inicial del cuadro, que incluyen uso de benzodiazepinas y anticonvulsivantes. No infrecuentemente esta terapia fracasa y se habla entonces de un EE refractario, que habitualmente se trata con altas dosis de barbitúricos, benzodiazepinas o propofol. Una condición aún más crítica es el EE superrefractario, definido como la persistencia del EE después de 24 horas de sedación anestésica. El pronóstico final de cualesquier EE dependerá de su duración y de la causa subyacente que lo provoca.

Palabras clave: Estado epiléptico, epilepsia, refractario, anti-convulsivantes.

SUMMARY

The status epilepticus (SE) is a serious condition that causes mortality and functional neurological impairment. Therefore its early recognition and treatment is crucial. It may occur both in patients with a history of epilepsy and without it in which the latter is usually the manifestation of an acute central nervous system illness. Pathophysiologically is different to just repeated isolated seizures since significant molecular changes develop during it, which explain the perpetuation of the seizures. The SE can be divided into convulsive and non-convulsive forms and each in turn in generalized and focal. The non-convulsive SE can only be diagnosed if it is suspected in patients who have impairment of consciousness and an electroencephalogram is performed to confirm it. Conventional treatment as initial therapy box includes benzodiazepines and anticonvulsants. Not infrequently this therapy fails and this condition is called refractory SE, which is usually treated with high doses of barbiturates, benzodiazepines or propofol. An even more critical condition is superrefractory SE, defined as the persistence of EE after 24 hours of anesthetic sedation. The ultimate outcome of any SE depends on its duration and the underlying cause.

Key words: Status epilepticus, epilepsy, refractory, anticonvulsants.

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es la complicación más grave que puede presentar un paciente con epilepsia, ya que se asocia a mortalidad o a secuelas neurológicas significativas, dependiendo del tipo y duración del cuadro. Puede sin embargo también aparecer en pacientes sin antecedentes de la enfermedad. Esta condición puede presentarse en todas las edades, desde el recién nacido hasta el anciano. El EE es conocido desde la antigüedad y se encuentra descrito ya en el texto de medicina asirio-babilónica denominado Sakkiku, escrito 10 siglos antes de Cristo (1).

DEFINICIÓN

Para comprender el concepto de EE y sus definiciones se debe tener presente que las crisis epilépticas son habitual y característicamente autolimitadas y breves (2). Esto se debe a que, en relación a una crisis, se activan de modo compensatorio mecanismos inhibitorios que intentan evitar no sólo la propagación del ictus sino también su mantención o reiteración.

En el tiempo han existido varias definiciones de EE. La más antigua y clásica lo caracteriza como la persistencia de crisis por más de 30 minutos, ya sea de modo continuo o como repetición subintrante, sin recuperación del estado neurológico basal entre ellas (3); este límite de tiempo se basa en hallazgos experimentales que muestran que pasado este punto se puede producir daño neuronal, que la condición tiende desde entonces a automantenerse y que se hace resistente al tratamiento farmacológico (4). Sin embargo, dado las graves repercusiones que puede tener el EE, se estima que, para efectos prácticos, no es conveniente esperar este tiempo para iniciar un tratamiento agresivo y por ello los plazos se han ido acortando. Se prefiere hoy entonces definir el EE como la mantención de crisis clínicas o electroencefalográficas por 5 minutos o más (5), ya que en esta situación es evidente que los mencionados mecanismos inhibitorios han fallado y se requiere de una aproximación terapéutica urgente, entendiéndose no obstante que una proporción de estos pacientes podría haber detenido espontáneamente su evolución. Basándose en el concepto fisiopatológico de autolimitación de las crisis, la Liga Internacional contra la Epilepsia en su glosario no incluye en la definición de EE un límite de tiempo determinado (6), y lo caracteriza ya sea como la presencia de crisis que no muestran evidencias de detención, en el tiempo que lo hace la gran mayoría de estos pacientes, o bien como la presencia de crisis recurrentes sin vuelta al estado neurológico interictal basal.

CLASIFICACIÓN

El estado epiléptico puede dividirse en:

A) Convulsivo

A1.- Estado epiléptico convulsivo generalizado

Es el cuadro más grave e incluye tanto las formas de inicio generalizado como aquellas con inicio focal y generalización secundaria. Se trata de una emergencia médica absoluta, que requiere tratamiento inmediato.

Tiene muy importantes repercusiones sistémicas, que incluyen anoxia, hipertensión sistémica y pulmonar, acidosis metabólica, hiperkalemia, hipertermia, etc, todo lo cual explica la mortalidad que el cuadro puede presentar (4).

A2.- Estado epiléptico convulsivo focal

Si está limitado a una extremidad o segmento corporal, sin eventos secundariamente generalizados, este cuadro no tiene repercusiones sistémicas y por tanto la aproximación terapéutica debe ser menos agresiva, en especial porque algunos casos pueden ser muy refractarios ("epilepsia parcial continua"). En pacientes sin antecedentes de epilepsia previa, especialmente en la tercera edad, debe siempre considerarse la posibilidad de un estado hiperosmolar no cetoacidótico, incluso si no hay historia previa de diabetes mellitus (7).

B) Estado epiléptico no convulsivo

Se lo puede definir como un cambio del estado mental, asociado a descargas epileptiformes ictales en el electroencefalograma (EEG) (8). Sólo puede diagnosticárselo si se lo sospecha, ya que la confirmación se hace mediante un registro electroencefalográfico. Esta variedad de EE es planteable en todo paciente epiléptico que presenta una alteración de conciencia persistente, ya sea después de un evento convulsivo o no. Debe también sospecharse en todo otro paciente con compromiso de conciencia de etiología ya sea no clara o desproporcionadamente mayor a lo esperado para eventuales causas establecidas (5).

B1.- Generalizado ("de ausencia")

Es el menos frecuente. Corresponde a la aparición de crisis de ausencia, subintrantes o continuas, que se manifiestan ya sea con la semiología típica de estos eventos, como episodios discretos, repetitivos o bien de un modo menos específico, como un cuadro simplemente confusional (9). La sospecha es fácil cuando el paciente tiene antecedentes de epilepsia generalizada, con o sin ausencia, pero habitualmente son menos reconocible cuando se presentan por primera vez, en pacientes sin antecedentes de epilepsia, en cuyo caso el diagnóstico habitualmente es tardío. El EE de ausencia debe ser distinguido del estado epiléptico focal con crisis parciales complejas y de cuadros confusionales no epilépticos. La confirmación diagnóstica se hace mediante el registro electroencefalográfico concomitante. El diagnóstico y terapia oportunas son de gran relevancia, no sólo por los riesgos asociados a esta condición, sino también porque una proporción significativa de ellos puede terminar como crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas. El cuadro puede ser desencadenado por la suspensión brusca de antiepilépticos, el uso concomitante de medicamentos proconvulsivantes o aparecer de novo, como ya se indicó. En pacientes adultos mayores puede aparecer por primera vez en relación a la suspensión brusca de benzodiazepinas (9).

B2.- Focal ("parcial complejo")

Se manifiesta como una alteración de conciencia, prolongada, de inicio brusco, antecedentes que sin embargo no siempre son evidentes.

En pacientes con antecedentes de epilepsia es lo primero a sospechar ante ese cambio clínico, pero también en postictales que se mantienen por periodos muy prolongados (8,9). No obstante, el EE no convulsivo focal puede aparecer también de novo, en pacientes que presentan lesiones estructurales de cualesquier tipo, en cuyo caso pueden aparentar un cuadro psiquiátrico. Otro grupo en el que se lo debe tener presente es en pacientes críticos, sobre todo cuando se mantiene comprometido de conciencia sin suficiente explicación o que presente manifestaciones motoras sutiles.

B3.- EE sutil

Esta variedad se presenta en pacientes graves, generalmente con compromiso sistémico importante. Hay en ellos, además de la alteración de conciencia, ligeras mioclonías de párpados, labios o cara, como única manifestación que produce un cerebro dañado estructural o metabólicamente. Es probable que pase inadvertido, sino se le da relevancia a esas ligeras manifestaciones clínicas (5, 8, 9).

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente la mitad de los EE se dan en pacientes con antecedentes de epilepsia y al igual que esa enfermedad, el EE tiene una distribución bimodal, coincidencia que es mayor en el periodo neonatal y en la tercera edad (10). Los valores reportados en la literatura varían bastante, oscilando entre 6.8 y 41 por 100.000 habitantes/año (10). Estas diferencias están determinadas por variaciones metodológicas, tales como tipo de población analizada, tamaño muestral, exclusión de algunos tipos de EE, etc. Probablemente la incidencia se sitúe en torno a 20 por 100.000 habitantes/año, de acuerdo a revisiones sistemáticas (10, 11). En todos los estudios, la incidencia de EE es mayor en la tercera edad respecto a la población general: 86 vs 46 por 100.000 personas/año en Richmond EE.UU. (11), 55 *versus* 15.8 en Alemania (12) o 15 *versus* 9.9 en Suiza (13).

Una mención especial merece el EE no convulsivo, ya que se estima todavía subdiagnosticado. En los últimos años, probablemente por el mayor uso del monitoreo EEG continuo en unidades de cuidados intensivos, los datos de incidencia del EE se han incrementado. Su incidencia global se estima entre 2-20 casos por 100.000 habitantes/año (8, 14) y corresponde al 5-49% del total de los EE (8, 12). Su prevalencia también aumenta con la edad (12) y no hay diferencias entre géneros (15). Se estima que entre el 16 y 43% de los EE son del tipo parcial complejo y 1-6% de ausencia (8, 12).

En pacientes en coma, la prevalencia del EE no convulsivo es entre un 8-37% (15). Por ejemplo, en el grupo de pacientes en tratamiento con hipotermia luego de un paro cardiaco, presenta una frecuencia aproximada de un 20% (excluyendo el *mioclonus*), siendo la mayoría de las veces subclínico y sólo pesquizable por electroencefalografía. Por otra parte, la incidencia aumenta en unidades neurológicas, donde hay una mayor vigilancia, su reporte puede superar el 30-40% (16).

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

Su uso en el contexto de un EE es mandatorio e idealmente debe ser continuo y prolongado por al menos 24 horas después del completo control del cuadro. En el caso del EE convulsivo generalizado su principal aporte es descartar la persistencia de un EE no convulsivo después de conseguido el control clínico de las crisis (17). En los EE no convulsivos, en cambio, el diagnóstico solo puede fundamentarse en este examen (18). Pueden encontrarse ya sea crisis subintrantes o descargas continuas, cuasiperiódicas, o patrones periódicos lateralizados (18-21). En ocasiones pueden presentarse dudas de interpretación, principalmente por la aproximación práctica a seguir y la necesidad o no, de una conducta terapéutica agresiva. Así por ejemplo, después de una encefalopatía anóxica grave, la aparición de un patrón periódico con descargas generalizadas, que formalmente pueden denominarse EE no convulsivo, representa un pronóstico muy ominoso (22). En casos de encefalopatías metabólicas que generan patrones específicamente relacionados con esas afecciones (de ondas trifásicas), la correlación con la clínica resulta indispensable ya que no es posible diferenciarlo de un EE no convulsivo; en este caso, la ausencia de una encefalopatía metabólica y la presencia de un cambio de conciencia claro, especialmente si fue de brusca instalación, orientará a un EE (21).

FISIOPATOLOGÍA

El EE no puede comprenderse como la simple reiteración de crisis, sino como un estado fisiopatológicamente distinto en el que ocurren cambios muy importantes que explican la evolución del cuadro (4). Es evidente que en el EE han fallado los mecanismos inhibitorios que limitan las crisis, principalmente gabaérgicos. En modelos experimentales el punto de quiebre en el que se transforma un evento episódico en una condición permanente, se ubica hacia los 30 min., hallazgo que dio fundamento a las primeras definiciones de EE, ya mencionadas. Hay desde entonces también progresivamente daño neuronal y reducción de la respuesta a fármacos (4). Uno de los mecanismos que explican este cambio, demostrado experimentalmente, es la reducción de la cantidad de receptores GABA postsinápticos, mediadores de inhibición, debido a que se produce internalización de ellos, mecanismo inducido por la actividad neuronal excesiva; una reducción de esta actividad excitatoria anormal enlentece el proceso de reducción de los receptores inhibitorios (23). Por otra parte se producen cambios en el sentido contrario, es decir potenciación de la excitación, mediada por ejemplo, por aumento de las corrientes excitatorias postsinápticas dependientes de receptores NMDA, con aumento funcional de sus receptores, lo que incrementan su número a nivel de la sinapsis, según se ha demostrado con técnicas de inmunohistoquímica (24). El incremento glutamatérgico lleva a entrada de calcio a la célula, daño y finalmente muerte neuronal. Los cambios descritos a nivel de receptores se producen en minutos, incluso antes que se modifique su expresión génica (4). La mayor hiperexcitabilidad lleva además a cambios en neuropéptidos moduladores, con aumento de los excitatorios y reducción de los inhibitorios (4). La respuesta a fármacos, especialmente los gabaérgicos, se verá afectada por estos cambios a nivel sináptico. Simultáneamente hay aumento de la expresión de proteínas transportadoras de drogas, que incrementan la excreción de estos fármacos a nivel de barrera hematoencefálica (25).

CAUSAS

En el adulto, la mayoría de los pacientes que tiene un EE presenta una causa aguda sintomática (52 a 72%) y en un 3 y 15% no será posible determinar la causa (10). La enfermedad cerebrovascular da cuenta de cerca de un cuarto de los casos, especialmente en grupos de mayor edad, mientras que entre un 25 y 33% presenta por retiro de fármacos antiepilépticos y en hasta un 15% está relacionado con etilismo (11). Causas relevantes a descartar en casos agudos sintomáticos son el traumatismo encefalo-craneano, infecciones del sistema nervioso central, lesiones neoplásicas primarias o secundarias, etc. En casos refractarios de presentación inaugural (llamados NORSE, del acrónimo en inglés new-onset refractory status epilepticus) conviene descartar encefalopatías autoinmunes (26, 27).

TRATAMIENTO

EE convulsivo primaria o secundariamente generalizado inicial

Medidas generales: corresponde inicialmente mantener vía aérea permeable, obtener vía venosa, tomar exámenes generales, incluyendo hemoglucotest o glicemia y niveles plasmáticos de anticonvulsivantes si corresponde, además de administrar suero glucosado y tiamina. Estudios complementarios más exhaustivos, como neuroimágenes o punción lumbar deben considerarse pero posponerse hasta después de haber intentado controlar el EE (5, 28, 29, 30).

Fármacos: este paso incluyen el uso de una benzodiazepina intravenosa y otro anticonvulsivante. Se puede usar lorazepam o diazepam, prefiriéndose el primero ya que en estudios randomizados ha probado mayor eficacia en el control inicial del EE. La dosis en adultos es de 4 mg. para el lorazepam y 10 mg. para el diazepam. Puesto que las benzodiazepinas usadas inicialmente controlarán hasta un 60% de los casos (31) y su efecto es limitado en el tiempo, debe considerarse además la administración simultánea de otro anticonvulsivante, cuya dosis completa tardará en administrarse. Aunque la fenitoína sódica es el más clásico de estos fármacos, puede hoy también usarse por vía intravenosa tanto ácido valproico como levetiracetam. Un metanálisis reciente muestra que el ácido valproico intravenoso tiene eficacia comparable con la fenitoína, pero con menos efectos colaterales (32); la evidencia existe también para el levetiracetam intravenoso, si bien es más limitada (33). La existencia de estas alternativas permite personalizar la terapia a implementar, prefiriendo una u otra según el perfil del paciente y la disponibilidad del medicamento. Así en epilepsias generalizadas idiopáticas la droga de elección debería ser el ácido valproico, lo mismo en cardiópatas o pacientes con alergia conocida a la fenitoína. El levetiracetam es una alternativa útil para pacientes con falla hepática o en terapia con múltiples fármacos (anticoagulantes, antineoplásicos, etc.). Las dosis son de 20 mg/kg para la fenitoína (con velocidad de infusión de hasta 50 mg/min), 30-60 mg/kg para el ácido valproico (a pasar en 10 a 20 min.) y 1500 mg para el levetiracetam (5, 28, 29, 30, 33, 34). Aunque aparece entre las recomendaciones clásicas también el fenobarbital, su uso se ha limitado debido a sus efectos colaterales y el único caso en que se recomendaría usarlo de elección es en el EE inducido por suspensión barbitúrica.

Estado epiléptico refractario

Se denomina así a la persistencia del EE después de uso de una benzodiazepina y otro antiepiléptico convencional usado en dosis adecuadas (fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, etc.) (35). En esta situación la práctica más convencional incluye el uso de un segundo antiepiléptico o la inducción anestesia barbitúrica, con benzodiazepinas o con propofol. Aunque el coma barbitúrico produciría mayor control del EE, se asocia también a más complicaciones, especialmente hemodinámicas y finalmente la mortalidad del EE no varía según el agente que se use. Por todo esto el agente a usar deberá determinarse personalizadamente, evaluando la condición general del paciente, edad, comorbilidades, etc., tomando en cuenta incluso variables tales como el costo y disponibilidad de los distintos fármacos (36). Una reciente encuesta a expertos mostró que ellos en la práctica prefieren en adultos el uso de midazolam o propofol, a pesar de sus posibles complicaciones, como la mayor tasa de recaída en el caso del primero o el síndrome por infusión de propofol (falla cardíaca, rhabdomiólisis, acidosis metabólica, etc) y posponer el uso de barbitúricos (29).

Estado epiléptico superrefractario

Shorvon et al. (37) introdujeron la denominación EE superrefractario para aquellos en los que persisten después de 24 horas de uso de agentes anestésicos o recaen al intentar retirar este tratamiento. Aunque su frecuencia no se encuentra enteramente establecida, el mismo autor estima que aproximadamente un sexto de los pacientes que ingresan a cuidados intensivos con un EE evolucionará como superrefractario. No existen protocolos terapéuticos validados para enfrentar esta condición y en la literatura se sugiere una gama extraordinariamente amplia de alternativas, todas ellas sustentadas por pocos casos clínicos, y que incluyen uso de ketamina, sulfato de magnesio, piridoxina, hipotermia, estimulador vagal, dieta cetogénica, cirugía, etc. (38). Probablemente más importante es el tratamiento etiológico, cuando sea posible establecer una causa del EE, especialmente en los casos en los que el EE es una condición de novo. Entre las alternativas que se presentan acá, que siempre deben tenerse en cuenta es la de encefalopatías autoinmunes que pueden tratarse con esteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis o inmunosupresores (26, 27, 39); en los casos que estas se relacionen con una neoplasia, el tratamiento de ésta está indicado pero también para el control del EE.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes que presenta un EE depende principalmente de dos factores, la causa que lo provoca y de su duración; de modo global es pobre en los casos refractarios y superrefractarios y favorable en los de ausencia (40).

Aproximadamente el 40% de los pacientes que presentan EE, evolucionan hacia la refractariedad. En una revisión de 260 pacientes con EE, 111 desarrollaron EE refractario, incluyendo causas como enfermedad cerebrovascular, epilepsias previamente conocidas, tumores y post anóxicos, siendo este último claramente asociado a mayor mortalidad; en

este estudio, tanto la duración del EE refractario y del coma en el EE no convulsivo se asociaron a mayor mortalidad. El riesgo relativo aumenta un punto por cada hora en estas condiciones (41).

Tres cuartos de los pacientes que sufre un EE refractario, incluso excluyendo los EE post anóxicos, egresa con malas escalas de funcionalidad (mRS: 4-6). Factores asociados a peor pronóstico fueron la duración de drogas anestésicas, intervenciones en caso de arritmias y neumonía. El uso de ventilación mecánica prolongada se asocia a mayor mortalidad mientras que el control de las crisis antes de alcanzar patrones de paroxismo-supresión o registro isoelectrico del EEG predicen una mejor recuperación funcional (42).

EE no convulsivo

Por otra parte, el EE no convulsivo, presenta un mejor pronóstico respecto de la variedad convulsiva, con excepción del tipo sutil -propio de pacientes en coma-, en el que se han observado mortalidades cercanas al 40%, dependiendo claramente de la edad y causa subyacente (43). Estudios iniciales con pacientes en coma, sin y con descargas epileptiformes muestran cifras de mortalidad similares, que alcanza entre el 47 y 66% (44). La presencia de ciertos patrones electroencefalográficos,

aunque a veces difíciles de discernir por la heterogeneidad y ausencia de una secuencia estereotipada, tienen significación pronóstica. Así por ejemplo, las descargas generalizadas periódicas y las descargas periódicas lateralizadas (PLEDS en la sigla inglesa) están estrechamente asociadas con la aparición de crisis subclínicas y EE no convulsivo, ambos asociados a peor morbimortalidad en adultos (45, 46).

Finalmente, variados esquemas de tratamiento se han creado para mejorar el pronóstico de estos pacientes (38). Así se ha observado a grandes rasgos, que el tratamiento de primera línea es suficiente para el control electro-clínico en pacientes con EE lesional o previamente epilépticos; mientras que la necesidad de unidades de intensivo, terapias más agresivas o uso de monitoreo EEG continuo es recomendado en caso EE refractarios (50).

No se cuenta sin embargo en la actualidad con información suficiente respecto del resultado con distintos esquemas de tratamiento, en especial de aproximaciones terapéuticas más agresivas desde el inicio en el EE refractario, así como tampoco de mejores resultados basados en adherencia a las recomendaciones actuales (51).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan PW. History of Status Epilepticus. En: Status epilepticus", Drilsane F. editor. Humana Press, 2005, pp3-10
2. Engel P. Terminology and classifications. En: "Seizures and Epilepsy", Engel J., editor. Editorial F.A: Davis, Filadelfia, 1989, pp 3-21.
3. Dodson WE, De Lorenzo RJ, Pedley TA, et al. For the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. JAMA. 1993; 270: 854-9.
4. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol. 2006 Mar;5(3):246-56.
5. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012; 17(1):3-23.
6. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001 Sep;42:1212-8.
7. Scherer C. Seizures and non-ketotic hyperglycemia. Presse Med. 2005;34:1084-6.
8. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2008 May;12:572-86.
9. Koutroumanidis M. Absence Status Epilepticus. En: Nonconvulsive status epilepticus . Kaplan P., Drilsane F, editores. Demso Medical, New York, 2009, pp. 153-173.
10. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of the status epilepticus. Eur J Neurol. 2004;11:800-10.
11. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology. 1996;46:1029-35.
12. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia. 2001;42:714-8.
13. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). Neurology. 2000;55:693-7.
14. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation Workshop Reports. Epileptic Disord 2005;7:253-296.
15. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology 2000;54:340-349.
16. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Anesth Analg 2009;109:506-523.
17. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia. 1998;39:833-40.
18. Todd Ch., Fisher R. Convulsive seizures and status epilepticus. En:

epilepsy and Intensive care Monitoring. Principles and Practice. Fisch B, Editor, DemosMedical, New York, 2010, pp. 259-285.

19. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2000;1:301-14.
20. Bearden S, Eisenschenk S, Uthman B. Diagnosis of nonconvulsive status epilepticus (NCSE) in adults with altered mental status: clinico-electroencephalographic considerations. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2008;48:11-37.
21. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 8:39-41.
22. Drislane FW, Schomer DL. Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1994;19:111-21.
23. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA A receptors. *J Neurosci.* 2005;25:5511-20.
24. Wasterlain CG, Liu H, Naylor DE, Thompson KW, Suhomelova L, Niquet J, et al. Molecular basis of self-sustaining seizures and pharmacoresistance during status epilepticus: The receptor trafficking hypothesis revisited. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 12:16-8.
25. Löscher W. Molecular mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 12:19-21.
26. Dericioglu N, Vural A, Acar P, Agayeva N, Ismailova V, Kurne A, et al. Antiepileptic treatment for anti-NMDA receptor encephalitis: the need for video-EEG monitoring. *Epileptic Disord.* 2013;15:166-70.
27. Soler B, Godoy J, Mellado P. Limbic encephalitis associated to voltage dependent potassium channel antibodies: report of one case. *Rev Med Chil.* 2009; 137:675-9.
28. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis).* 2013;19:767-94.
29. Riviello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care.* 2013;18:193-200.
30. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17:348-55.
31. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *The New England journal of medicine.* 2001;345:631-7.
32. Brigo F, Storti M, Del Felice A, Fiaschi A, Bongiovanni LG. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2012; 19:1180-91.
33. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure.* 2012 May;21:233-6.
34. Shin HW, Davis R. Review of Levetiracetam as a First Line Treatment in Status Epilepticus in the Adult Patients - What Do We Know so Far? *Front Neurol.* 2013;4:111. doi: 10.3389/fneur.2013.00111.
35. Hocker S, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment, and outcome. *Neurol Res.* 2013;35:163-8.
36. Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 1:35-40.
37. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 8:53-6.
38. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012; 135:2314-28.
39. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord.* 2009;11(3):261-5.
40. Fernandez A, Claassen J. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(2):127-31.
41. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia.* 2013;54(3):502-11
42. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol.* 2013;70:72-7.
43. Drislane FW, Lopez MR, Blum AS, Schomer DL. Survivors and nonsurvivors of very prolonged status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2011;22:342-5.
44. Lowenstein DH, Aminoff MJ. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992; 42: 100-4.
45. Liberalesso PB, Garzon E, Yacubian EM, Sakamoto AC. Refractory nonconvulsive status epilepticus in coma: analysis of the evolution of ictal patterns. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:501-5.
46. Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J, et al. Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. *Neurology.* 2012;79:1951-60
47. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases.
48. Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, Berg RA, Friess SH, Dlugos DJ, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med.* 2013;41:215-23.
49. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics.* 2012;130:e501-6.
50. Pro S, Vicenzini E, Rocco M, Spadetta G, Randi F, Pulitano P, Mecarelli O. An observational electro-clinical study of status epilepticus: from management to outcome. *Seizure.* 2012; 21:98-103.
51. Rossetti AO, Alvarez V, Januel JM, Burnand B. Treatment deviating from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol.* 2013;260:421-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

APORTE DE LOS DISTINTOS MÉTODOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS (EEG) AL DIAGNÓSTICO DE LAS EPILEPSIAS

EPILEPSY DIAGNOSTIC: UPDATE IN EEG CONTRIBUTION

DRA. LORETO RÍOS P. (1), DRA. CAROLINA ÁLVAREZ D. (1)

1. Departamento de Neurocirugía, Clínica las Condes.

Email: lrios@iia.cl

RESUMEN

La electroencefalografía (EEG) es uno de los métodos utilizados en la clínica más específicos para el diagnóstico y seguimiento de las epilepsias, a través de la detección de actividad epileptiforme interictal y/o ictal, ya sea por medio de electrodos de superficie, semi-invasivos e intracraneales. Su uso en el estudio prequirúrgico para definir la zona epileptogénica eventualmente resecable e intraoperatorio, a fin de certificar una cirugía exitosa, es una herramienta hasta la fecha irremplazable.

El EEG además, tiene otros usos fundamentales en la práctica clínica, principalmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos bajo sedoanalgesia en que es extremadamente difícil poder evaluar su estado neurológico y de vigilancia. El uso en recién nacidos es esencial, siendo el examen más específico que permite realizar una documentación continua funcional de la maduración cerebral al lado de la cama del paciente en forma no invasiva.

Su sensibilidad y especificidad dependen de varios factores, tales como edad del paciente y características del registro, el cual implica realización del electroencefalograma específico para lo que el clínico está buscando, ejecución y lectura por personal altamente calificado.

En esta revisión, se analizará en forma práctica, que es la encefalografía, sus bases neurobiológicas, cuáles son sus usos y principales indicaciones, definiendo los diferentes tipos de EEG más utilizados en clínica y las indicaciones específicas de cada uno de ellos.

Palabras clave: EEG/ Epilepsia/ EEG invasivo / Video EEG monitoreo.

SUMMARY

Electroencephalography (EEG) is one of the most clinical specific methods used, for the diagnosis and clinical monitoring of epilepsy, through detection of interictal and/or ictal epileptiform activity, either through surface, semi-invasive and intracranial electrodes. Now days EEG keeps being an irreplaceable tool that allows to define in the preoperative study, the epileptogenic zone and the intraoperative EEG monitoring, helps to guide a complete resection, to certify a successful surgery. The EEG also has in daily clinical practice wide other uses, especially in patients of care units under sedation where is extremely difficult to assess neurological status, as well as in newborns, where the test remains being the most non – invasive specific one, that allows a continuous functional brain documentation and brain maturation beside the patient bed.

Its sensitivity and specificity depend on several factors, such as patient age, registration procedure, which involves specific EEG realization in relation of what the clinician is looking for, skilled technical realization and a highly specialized and experienced reader.

This article aims to review in a practical way, what EEG is, its neurobiological basis, what are its uses and main indications, defining the different types of EEG commonly used in clinical practice and the specific indications for each one of them.

Key words: EEG, Epilepsy, Invasive EEG, EEG-Video Monitoring.

INTRODUCCIÓN

La electroencefalografía (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral.

Su principal uso, aunque no único, es para el diagnóstico y seguimiento de la epilepsia. (1).

El EEG tiene como objetivo principal intentar responder 3 preguntas (2):

- ¿Tiene el paciente epilepsia?
- ¿Dónde se encuentra ubicada la actividad epiléptica?
- ¿Está respondiendo adecuadamente al tratamiento antiepiléptico?

En pacientes con historia clínica sugestiva de epilepsia, el encontrar actividad epileptiforme es específico y el valor diagnóstico del EEG es alto; sin embargo, un EEG normal no excluye el diagnóstico. Se describe que en un EEG estándar, la posibilidad de encontrar actividad epileptiforme en adultos con epilepsia es del 29-55% y al realizar EEG repetidos (tres estudios) esta cifra aumenta al 69-77%. Si el EEG es negativo, se puede aumentar la sensibilidad realizándolo post privación de sueño, lo cual incrementa la actividad epileptiforme en un 13-31% adicional.

En niños con epilepsia, las cifras cambian, un primer EEG puede ser normal hasta en un 40%. Con EEG's seriados, la sensibilidad se incrementa a un 56% si existe el antecedente de solo un episodio y a un 70% si han habido varios, con una especificidad de hasta un 78%. La realización de un EEG frente a una primera crisis epiléptica es muy importante, sobre todo si se realiza dentro de las primeras 48 horas del evento, en donde puede alcanzar una sensibilidad de hasta un 77%.

Este examen presenta además un valor pronóstico, dado que en pacientes con EEG con actividad epileptiforme específica, presentan un riesgo de recurrencia de crisis de un 49% versus pacientes con EEG normal el cual baja a un 49%.

Si embargo, es fundamental también que las alteraciones electroencefalográficas interictales deben siempre considerarse dentro del contexto clínico, dado que las mismas son descritas en población normal en un porcentaje de 2 a 3% en el adulto y de hasta un 5% en niños (3-6)

Existen además, otros usos clínicos secundarios, pero igualmente importantes, tales como el uso para el diagnóstico de estado de coma, encefalopatías y muerte cerebral.

Otra indicación no menos importante es en pacientes recién nacidos. Pese al advenimiento de las neuroimágenes, el EEG sigue siendo una herramienta fundamental e irremplazable, sobre todo en el estudio de epilepsias y en el estudio de la maduración cerebral, dado que ésta, en el sistema nervioso central (SNC) ocurre a igual velocidad independiente de si el proceso se realiza intra o extrauterinamente.

La electroencefalografía (EEG) en el período de recién nacido ha mostrado ser altamente superior al examen clínico en la detección y pronóstico de disfunciones cerebrales. Es considerado hasta ahora, el único examen que permite realizar una documentación continua funcional de la maduración cerebral al lado de la cama del paciente en forma no invasiva.

BASES NEUROFISIOLÓGICAS DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA

El origen de la señal eléctrica subyace en las células piramidales de la corteza cerebral. La sumatoria del flujo de corriente extra celular (potenciales de campo extracelulares) generado por millones de potenciales simultáneos de las neuronas (potenciales post sinápticos excitatorios e inhibitorios) y amplificada por los tejidos de sostén, es registrada en la superficie del cuero cabelludo, donde se colocan electrodos que captan la diferencia de voltaje entre ellos dado que conforman dipolos eléctricos.

La amplitud de los potenciales registrados va a depender del potencial neuronal, área de la corteza involucrada, sincronización de los potenciales, orientación de los dipolos producidos y atenuación causada por los elementos interpuestos (3). Lo que hace el equipo de electroencefalografía es amplificar esta señal.

Para recoger la señal eléctrica cerebral superficial se utilizan electrodos colocados en el cuero cabelludo, a los que se añade una pasta conductora para permitir que estos capten la señal eléctrica cerebral, que tiene una magnitud expresada en microvoltios.

En el caso del registro EEG cerebral profundo se debe realizar un procedimiento invasivo quirúrgico para implantar electrodos directamente sobre la superficie cerebral (grillas subdurales) o electrodos profundos cuyo propósito es poder llegar a zonas de sustancia gris no registrables en superficie como por ejemplo la ínsula. Existen además electrodos denominados semi invasivos, que si bien son extracerebrales, su objetivo es atravesar la barrera muscular y registrar de manera extracraneal. Tal es el caso de los electrodos esfenoidales que se colocan con la ayuda de una aguja en la región de las mejillas con la finalidad de registrar región temporal medial y frontal orbital. La actividad observada en estos procedimientos grafica un ritmo de ondas que varían de acuerdo a la edad, ritmo circadiano, efecto farmacológico y condiciones patológicas.

Cuando hay zonas de la corteza en las cuales hay una descarga neuronal excesiva y descontrolada (depolarización anormal) se producen campos eléctricos negativos que al ser comparados con otras áreas de mayor positividad se traducen al EEG en ondas de polaridad negativas a veces seguidas de una onda lenta amplia (actividad tipo espiga onda).

Es importante también señalar que la interpretación de las ondas patológicas observadas se realiza de acuerdo a montajes que pueden

ser referenciales (electrodo referencial comparado con electrodo activo) o bipolares (comparación de dos polos activos). Cuando la onda descende va de un electrodo más positivo a uno más negativo, ante la presencia de una inversión de fase negativa (hacia abajo) el electrodo con la inversión de fase esta registrando la mayor negatividad (o menor positividad). Si la onda sube va de una zona más negativa a más positiva, la fase reversa u oposición de fase reflejaría la zona de máxima anormalidad. Por esta razón es fundamental la localización de un foco epiléptico.(4)

APORTES DEL EEG EN EL DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

El electroencefalograma es una excelente herramienta de apoyo y certificación diagnóstica en epilepsia, si bien no está limitado al campo exclusivo de la epilepsia, tiene las características de accesibilidad, relativo bajo costo, sensibilidad y especificidad antes descrita. El EEG no solo permite la certificación diagnóstica, sino que también ayuda muchas veces en la clasificación semiológica de la crisis, sindrómica de la epilepsia, control evolutivo, en la decisión de elección farmacológica y suspensión de tratamiento.

TIPOS DE ELECTROENCEFALOGRAMAS

Existen varios tipos de EEG y cada uno de ellos debe ser solicitado según el tipo de síndrome epiléptico que se esté buscando o bien características especiales de cada paciente. Como se menciona anteriormente, la sensibilidad del EEG es variable, llegando hasta un 77%, con una especificidad más alta presentando falsos positivos de sólo un 3% en niños y de un 0,5% en adultos, en ojos de un lector especializado.

En términos generales los EEG de superficie se pueden dividir en:

1. EEG estándar:

El cual consiste en un EEG en reposo, con paciente en vigilia, en donde se realizan maniobras de activación como apertura y cierre palpebral, hiperventilación de 3 minutos y fotoestimulación a diferentes frecuencias.

En caso de ciertos síndromes específicos, tales como la epilepsia de ausencia, en donde las crisis son gatilladas con la maniobra de hiperventilación, puede solicitarse a fin de aumentar su sensibilidad, hiperventilación prolongada de 5 minutos.

La duración mínima de un EEG estándar es de 30 minutos.

2. EEG con privación de sueño:

Este examen consiste en realizar el examen con el paciente privado de sueño en forma natural (libre de consumo de café, coca cola u otros estimulantes) la noche anterior. Las horas de privación de sueño que cada paciente debe realizar están debidamente estandarizadas y varían según la edad. En general, si bien no se encuentra internacionalmente establecido, se recomienda que sólo pacientes mayores de 15 años realicen privación total de 24 horas de ser necesario.

Es bien sabido que la privación de sueño es un factor sensibilizador de aparición de actividad epileptiforme; sin embargo, tiene la particularidad de no ser un buen focalizador de la misma, a diferencia de la vigilia.

Su indicación principal es en epilepsias cuya actividad epileptiforme es facilitada con la privación de sueño, como la epilepsia mioclónica juvenil o epilepsia parcial benigna de la infancia.

En el caso de niños menores de 5 años o pacientes con trastornos del desarrollo, en que es altamente probable que no cooperen para el examen, el EEG debe ser siempre solicitado con privación de sueño, incluso siendo a veces necesario recurrir a la sedación a fin de poder colocar los electrodos. La duración de este examen es de mínimo 45 minutos y tiene como objetivo registrar no solo vigilia, sino que también sueño pasivo.

Otras variantes específicas en base a los dos exámenes anteriores son:

-EEG con técnicas de activación especiales como las epilepsias reflejas que son gatilladas por un estímulo específico como la lectura.

-EEG con electrodos adicionales.

-EEG prolongados de una hora o más.

Por lo anterior y sabiendo la importancia de definir qué es lo que queremos encontrar, lo óptimo es que este examen sea siempre indicado por un especialista.

INDICACIONES DEL EEG VIDEO MONITOREO

El EEG video monitoreo o video monitorización consiste en la realización de un electroencefalograma con la adición de video concomitante. Este examen se ha convertido en un gran arma de apoyo diagnóstico y su sensibilidad va a tener una directa relación entre la duración del examen y la frecuencia de los eventos paroxísticos del paciente.

La mayor ventaja de este examen es que permite tener amplia claridad de la actividad de base dado que por su duración es posible pasar por los distintos estados de vigilia y sueño; este mismo hecho amplía enormemente la sensibilidad del registro, sobre todo cuando incluye sueño nocturno.

Por otra parte el EEG video prolongado aumenta la posibilidad de detectar actividad epiléptica interictal, lo que nos va a permitir un mejor acercamiento al diagnóstico sindrómico y nos otorga la chance de detectar actividad ictal (crisis epiléptica con o sin correlato clínico) con la enorme información que esto aporta en relación a certeza diagnóstica, diferenciación entre crisis generalizadas o de inicio parcial y semiología de las crisis, que nos permiten aproximarnos clínica y eléctricamente a la zona de inicio o zona epileptogénica.

El hecho de poder correlacionar en forma directa, gracias al video, los eventos paroxísticos nos aporta otra gran ventaja que implica tener la certeza de la naturaleza epiléptica de estos o bien la posibilidad de descartarla.

Para la mayor optimización de este examen, la información aportada por el clínico en relación a los motivos de la solicitud permiten muchas veces mejorar la sensibilidad ya sea por medio de electrodos adicionales, electromiografía, desencadenantes específicos, entre otros.

En relación a la realización de este examen en el paciente pediátrico, la presencia de los padres es fundamental dado que son ellos los mejores testigos de los eventos y quienes pueden ayudar visualizándolos desde su inicio para posteriormente correlacionarlos eléctricamente.

APORTES DE MONITOREO CONTINUO PARA DIAGNÓSTICO DE CRISIS EPILÉPTICAS EN PACIENTE UTI

En el contexto del paciente en Unidad de Cuidado Intensivo (UTI), el EEG es una técnica que nos aporta información funcional del sistema nervioso. La Video Monitorización Electroencefalografía continua (MC), que consiste en el registro simultáneo de la actividad electroencefalográfica (EEG) con el registro de video, nos permite una evaluación continua en tiempo real de la función cerebral y un rápido reconocimiento de las crisis subclínicas (5-11).

La primera pregunta que nos debemos hacer es si vale la pena establecer un sistema de MC en UTI. Para responderla hay que saber que el 14% de los *status* epilépticos tratados persiste con *status* eléctrico, el paciente UTI tiene mayor riesgo de crisis epilépticas no convulsivas (11), el 90% de las crisis detectadas (población pediátrica y adultos) son no convulsivas (11, 12), la prevalencia de crisis en paciente pediátrico UTI es de un 10-50 % (12) y que la sensibilidad del EEG standard para detectar crisis es de menos de un 10% en paciente UTI (6).

Por otra parte el MC permitiría detectar las descargas epilépticas interictales que son siempre la "antesala" en el 52% de los pacientes que presentan crisis y las crisis no convulsivas casi siempre preceden a las crisis epilépticas (13, 14).

Con el MC no sólo es posible detectar actividad epiléptica, el monitoreo continuo también otorga importante información dinámica frente a cambios en la actividad de base. La actividad eléctrica basal es también un buen reflejo del flujo sanguíneo cerebral, la PIC (presión intracraneana) y el metabolismo cerebral, por lo que cambios en su morfología, amplitud y frecuencia pueden preceder las manifestaciones clínicas.

UTILIDAD

- Detección de crisis epilépticas no convulsivas o subclínicas en pacientes con alto riesgo de presentarlas o imposibles de detectar.
- Evitar tratar eventos no epilépticos.
- Monitorización de tratamientos farmacológicos en paciente sometidos a coma barbitúrico.
- Detección precoz de cambios de la presión intracraneana y flujo sanguíneo cerebral.

- Apoyo tratamiento farmacológico inicio, escalada y discontinuación de AED.
- Pronóstico.

INDICACIONES

- Sospecha de crisis no convulsivas en paciente con coma inexplicado.
- Sospecha de crisis epilépticas en paciente con bloqueo neuromuscular.
- Paciente sometido a hipotermia controlada post PCR o EHI.
- *Status* epiléptico refractario.
- *Status* convulsivo que dura más de una hora o que no es posible extubar después de 4 horas de supresión clínica de crisis.
- Caracterizar eventos clínicos paroxísticos sospechosos de crisis.
- Monitoreo de paroxismo supresión.
- Presencia de descargas periódicas en registro EEG standard.
- Detección de crisis epilépticas en pacientes con TEC grave. (15,16)

Duración del registro

Primera crisis ocurre dentro de 24 horas en el 88% de los paciente adultos (5) y 80% de los niños con crisis no convulsivas (6).

APORTES DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA AL ESTUDIO PREQUIRÚRGICO Y QUIRÚRGICO EN EPILEPSIA

Consiste en el registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral con grillas subdurales y/o electrodos profundos, con la finalidad de definir claramente la zona epileptógena. Este registro se realiza a través de electrodos intracerebrales, subdurales y/o profundos, que pueden implantarse en forma crónica (por uno o más días), a fin de no solo registrar el área epileptógena, sino además, poder definir específicamente desde donde están naciendo las crisis y evaluar a través de estimulación cortical, si esa área que descarga, es una área cerebral elocuente que eventualmente por tener una función imprescindible para el paciente (motora, lenguaje, etc.), no podría ser reseca.

El registro intraquirúrgico además de permitir definir más claramente la zona epileptógena, ya graficada en el EEG de superficie, tiene la finalidad de ir registrando durante la resección quirúrgica la persistencia o no de actividad epileptiforme, siendo el objetivo principal el poder certificar que se ha logrado reseca toda el área epileptógena, aumentando las probabilidades de quedar libre de crisis.

REGISTRO SIMULTÁNEO DE EEG Y RM FUNCIONAL (RMF-EEG)

Esta moderna técnica, aun en estudio, está siendo utilizada en algunos centros en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsias focales fármaco resistentes con el objetivo de detectar la zona epileptógena (temporal y espacialmente) y correlacionarla con áreas funcionales. Esta técnica aportaría información adicional y a futuro podría evitar la necesidad en aquellos pacientes que cooperan, de la implantación crónica de electrodos, no libre de riesgos infecciosos, optimizando de este modo los resultados postquirúrgicos en este grupo de pacientes (17, 18).

CONCLUSIÓN

A pesar de que la electroencefalografía se ha utilizado desde hace más de 100 años, sigue siendo una herramienta de gran utilidad no sólo en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las epilepsias sino también en la monitorización funcional cerebral de pacientes en unidades de cuidados intensivos. Su relativo bajo costo, accesibilidad y bajo riesgo hacen de este examen uno de los más utilizados e indispensables en la práctica clínica diaria del paciente neurológico o de alto riesgo de complicaciones neurológicas. Como todo examen, su optimización va a depender siempre de personal técnico y médico altamente formado y entrenado.

Si bien la aparición del EEG digital fue un tremendo avance en el desarrollo de la electroencefalografía, los nuevos desafíos siguen el camino de implementar registros electroencefalográficos simultáneos con neuroimágenes, uniendo estructura con funcionalidad, pero probablemente van también de la mano del poder contar, a todo nivel y en todas partes, con registros electroencefalográficos con video incorporado y de la duración suficiente que nos permitan dar la información necesaria para un diagnóstico certero y precoz en todos nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheepers B, Clugh P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy, findings of a population study. *Seizure* 1998.
2. Noachtar S et al. The role of EEG in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009
3. Hughes J, EEG in clinical practice. Second Edition 1994.
4. Niedermeyer, electroencephalography: basic principles, clinical applications. 5th Ed, 2005.
5. McCoy B, Sharma. Predictors of non convulsive seizures among critical ill children. *Epilepsia*, 2011.
6. Claassen J, Mayer. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critical ill patients. *Neurology*, 2004.
7. Saengpatrachai, Sharma. Nonconvulsive seizures in the pediatric intensive care unit : Etiology, EEG, and brain Imaging finding. *Epilepsia*, 2006.
8. Jette N, Claassen. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critical ill children, *Arch Neurol*, 2006
9. Abend, Topjian. Electroencephalographic monitoring during hypothermia
10. Shahwan A, Bailey. The prevalence of seizures in after pediatric cardiac arrest. *Neurology*, 2009. comatose children in the pediatric intensive care unit. *Epilepsia*, 2010.
11. Vespa PM. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*, 1999.
12. Abend N, Topjian. Impact of continuous EEG monitoring on clinical management in critical ill children. *Neurocrit Care*, 2011
13. Young GB, Jordan. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring. *Neurology*, 1996.
14. Vespa PM. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology*, 2010.
15. Korwyn W, Randa. Continuous video –EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia*, 2011.
16. Sutter R, Fuhr. Continuous video-EEG monitoring increase detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. *Epilepsia*, 2011.
17. Krakow K, Lemieux L, Messina D, Scott CA. Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI. *Epileptic Disord.* 2001 Jun;3(2):67-74.
18. Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, Duncan. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain.* 1999 Sep;122 (Pt 9):1679-88.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA VISUALIZACIÓN DE LESIONES EN PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA

STRATEGIES TO IMPROVE INJURY IMAGES IN PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY

DR. MARCELO GÁLVEZ M. (1), GONZALO ROJAS C. (2), JORGE CORDOVEZ M. (1), JAIME CISTERNAS E. (3), TAKESHI ASAHI K. (4)

1. Departamento de Diagnóstico por Imágenes. Clínica Las Condes.
2. Laboratorio de Imágenes Médicas. Departamento de Diagnóstico por Imágenes. Clínica Las Condes.
3. Facultad de Ingeniería y Ciencias Aplicadas, Universidad de los Andes.
4. Centro de Modelamiento Matemático, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile.

Email: mgalvez@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La epilepsia es una alteración neurológica crónica caracterizada por crisis recurrentes. Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con crisis epilépticas focales son refractarios al tratamiento médico. Las causas más comunes de epilepsia encontradas en estos pacientes corresponden a Esclerosis Temporal Mesial (ETM), Malformaciones del Desarrollo Cortical (MDC), tumores, lesiones vasculares y lesiones secuelas.

Los pilares para el diagnóstico de las epilepsias refractarias son las manifestaciones clínicas, las alteraciones electroencefalográficas y las imágenes de Resonancia Magnética (RM). El rol de las imágenes en la evaluación de estos pacientes es identificar, localizar y delimitar la extensión de la lesión subyacente, así como tratar de determinar su etiología. Se ha estimado que sólo es posible determinar la existencia de una lesión estructural subyacente en el 82-86% de los pacientes con epilepsia focal, incluso utilizando protocolos para el estudio de epilepsia.

Por lo tanto existe un grupo de pacientes con epilepsia focal refractaria al tratamiento médico que tienen RM normales, lo que se ha relacionado con un peor pronóstico post quirúrgico. Por esto se requiere de nuevos recursos para la identificación de alteraciones subyacentes en este grupo de pacientes, quienes frecuentemente tienen displasias corticales, ETM o lesiones secuelas pequeñas.

Necesitamos nuevas técnicas para aumentar la visualización

de las lesiones, como la búsqueda de signos radiológicos clásicos con software de post proceso, mediante la localización de las áreas de pérdida de diferenciación de la unión córtico-subcortical y aumento del espesor cortical.

Las imágenes cuantitativas T2 permiten determinar características específicas e invariables de los tejidos, que ayudan a la detección de alteraciones sutiles de la intensidad de señal. La volumetría se utiliza especialmente para la determinación cuantitativa de volúmenes hipocampales, en los casos de lesiones unilaterales leves o lesiones bilaterales que son difíciles de evaluar visualmente.

Las imágenes de RM funcional permiten la localización de las áreas elocuentes, especialmente para funciones motoras, visuales y de lenguaje.

Las imágenes con Tensor de Difusión hacen posible la visualización de los tractos y su relación con las lesiones epileptogénicas.

Las imágenes durante la cirugía permiten la integración de toda la información, que puede ser de ayuda para la determinación de los límites de la resección y localización de las áreas elocuentes. La ecografía intraoperatoria muchas veces es muy útil para determinar la extensión de las lesiones.

Palabras clave: Epilepsia refractaria, Resonancia magnética funcional. Volumetría. Segmentación. Tensor difusión.

SUMMARY

Epilepsy is a chronic neurological condition characterized by recurrent convulsive seizures. Approximately 30% of patients with focal seizures are refractory to medical treatment. The most frequent etiologies of epilepsy include Mesial Temporal Sclerosis (MTS), Developmental Cortical Malformations, tumors, vascular and scar lesions. The diagnostic keys for refractory epilepsy are the clinical manifestations, Electroencephalography (EEG) alterations and Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings. The primary purpose of the imaging evaluation of these patients is to localize, characterize and determine the extension of the lesion and also attempt to determine its etiology. It is estimated that it is possible to determine the presence of a structural lesion in approximately 82 – 86% of the patients with focal epilepsy, even if an advanced MRI sequences are utilized. Therefore, there is a group of patients with focal epilepsy refractory to medical treatment that have a normal MRI exam, which is associated with a poorer post surgical prognosis. That is why there is a need for new tools to identify underlying abnormalities in this group of patients, which frequently have cortical dysplasia, MTS, or small scar lesions.

We need new imaging techniques utilizing post processing software to better visualize focal cerebral lesions such as classic imaging signs of the loss of the grey and white matter differentiation and enlarged cortical mantle thickness. Quantitative T2 imaging permits a better characterization of the brain tissues and helps identify subtle focal signal abnormalities. Volumetric analysis is utilized specially to quantify hippocampus volumes in cases of mild unilateral lesions or bilateral lesions difficult to determine by visual inspection.

Functional MRI imaging permits to localize the eloquent areas of the brain, especially the motor, visual and language regions. Diffusion Tensor imaging permits the characterization of the axonal tracts in the brain and its relationship to the epileptogenic lesion.

Imaging during epilepsy surgery permits the integration of all the information and may be helpful to determine the resection margins and determine eloquent cerebral regions. Intraoperative ultrasound many times is helpful to determine the extension of the brain lesion.

Key words: Refractory epilepsy. Functional MRI. Volumetry. Segmentation. Diffusion tensor.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración neurológica crónica caracterizada por crisis recurrentes generadas por descargas eléctricas anormales de las

neuronas corticales. Desde el punto de vista clínico se clasifican en epilepsias generalizadas y epilepsias focales.

Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con crisis epilépticas focales son refractarios al tratamiento médico, representando un gran desafío para los equipos médicos.

Las causas de epilepsia refractaria varían según el grupo etario, siendo en adultos las más frecuentes: ETM, MDC, tumores cerebrales, lesiones vasculares y lesiones secuelas, tanto traumáticas como isquémicas (1, 2). Los pilares para el diagnóstico de las epilepsias refractarias son las manifestaciones clínicas, las alteraciones electroencefalográficas (EEG) y las imágenes RM.

El rol de las imágenes en la evaluación de estos pacientes puede resumirse en:

1. Identificar una lesión subyacente
2. Establecer su localización
3. Delimitar su extensión
4. Determinar su etiología.

EVOLUCIÓN DE LAS IMÁGENES

La RM es una de las técnicas radiológicas que más desarrollo ha tenido desde su inicio a fines de la década del 70, alcanzando un rol fundamental en el estudio de los pacientes epilépticos.

En la época previa a la RM, el diagnóstico de ETM se establecía por medio de las alteraciones del EEG y la confirmación histológica post-cirugía. La primera generación de imágenes de RM utilizando protocolos estándares de cerebro hizo posible identificar lesiones estructurales como causa de las crisis epilépticas con una sensibilidad de aproximadamente un 40% (3).

A partir de 1995, en los principales centros a nivel mundial aparece una segunda generación de imágenes de RM (4), que establece la utilización de protocolos dirigidos a estudiar las principales causas de epilepsia, consistente en imágenes coronales T2 con alto contraste y orientadas perpendicularmente al eje del hipocampo, además de imágenes volumétricas ponderadas en T1 de alta resolución espacial a nivel de todo el encéfalo. Esto hizo posible el diagnóstico de ETM con una sensibilidad que excede el 90% (5).

Sin embargo, debemos considerar que la RM no es una técnica infalible. Utilizando resonadores convencionales sólo es posible visualizar cierto tipo de lesiones. Se ha estimado que sólo es posible determinar la existencia de una lesión estructural subyacente en el 71% de los pacientes con epilepsia refractaria (6). Existe entonces un grupo de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico, con RM normales o con alteraciones sutiles no categóricas, incluso utilizando protocolos de epilepsia.

La necesidad de nuevos recursos para la identificación de alteracio-

nes subyacentes, cuando la anatomía ya no entrega más información, abre paso a la fisiología. Las imágenes funcionales evalúan diferentes procesos cerebrales, tales como el movimiento de las moléculas de agua en las imágenes de difusión (DWI); la desoxigenación de la hemoglobina en los casos de RM funcional (RMf); o la ocupación de la glucosa en los casos de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (7).

Las imágenes funcionales han tenido éxito en la obtención de nuevas formas de contraste entre el parénquima cerebral normal y las lesiones. Las expectativas con respecto a su rendimiento se han extendido a las áreas de la memoria y del lenguaje.

Teniendo en cuenta la multiplicación de los recursos de imágenes producida por el avance de las técnicas, se considera que serán estas otras modalidades de imágenes y posiblemente la combinación de estas técnicas las que permitan avanzar en la identificación de lesiones subyacentes.

EL INFORME RADIOLÓGICO

La opinión experta sobre los hallazgos imaginológicos queda plasmada en el informe radiológico, donde se deberá consignar si se trata de un examen anormal, si existen alteraciones sospechosas o si se trata de un examen sin alteraciones.

Dependiendo de las características técnicas de los equipos, del protocolo utilizado, de la experiencia del radiólogo y de la calidad de las imágenes, el informe puede ser muy variable. Es importante que

las imágenes sean revisadas en el contexto de las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el EEG, además de la eventual presencia de otras alteraciones. Aunque sea detectada una lesión cuyas imágenes se correspondan con las alteraciones clínicas, es necesario considerar la posible existencia de una segunda lesión, especialmente en los casos de ETM.

La mención de hallazgos sospechosos que puedan correlacionarse con las alteraciones clínicas, es de la mayor trascendencia y debiera ser la meta y razón del estudio.

ESTRUCTURA DEL CEREBRO NORMAL EN RESONANCIA MAGNÉTICA

El parénquima cerebral se encuentra constituido principalmente por neuronas, células gliales y vasos sanguíneos, que en conjunto otorgan una estructura e intensidad de señal características del parénquima cerebral normal.

El cerebro y especialmente la corteza cerebral tienen una estructura altamente compleja. Esta organización corresponde a capas neuronales, cuya diferenciación está fuera del alcance de la RM convencional, que la representa como una monocapa homogénea que mide entre 3 y 5 mm de espesor (Figura 1).

Sin embargo, las lesiones estructurales producen alteraciones en la composición del tejido cerebral, que hacen posible su reconocimiento en los protocolos de epilepsia.

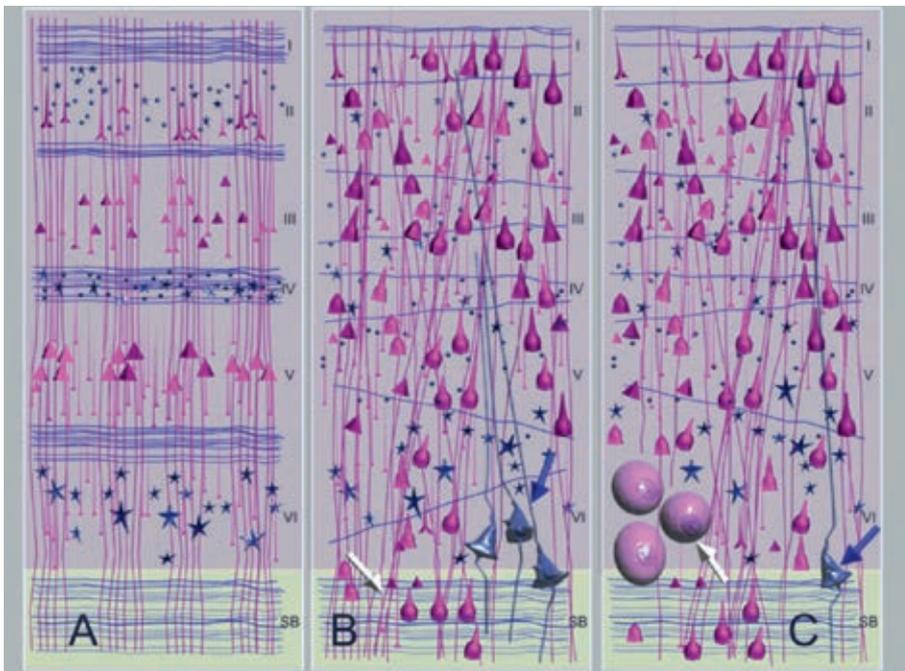


Figura 1. Representación esquemática del patrón histológico de las multicapas de la corteza cerebral y de la unión cortico subcortical. (A) En el cerebro normal la corteza presenta una estructura organizada en 6 capas. (B) En la displasia cortical IIA, se observa una pérdida de la estructura y presencia de células dismórficas anormales (flechas), en la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca que produce borrosidad en sus límites. (C) En la displasia cortical tipo IIB se observa la presencia de células valonadas o en globo "Ballon cells" (Reproducido con autorización de Revista Chilena de Radiología. 2009; 15(3)).

Es posible aumentar la señal mediante el aumento de la potencia del magneto, utilizando por ejemplo resonadores de 8 Tesla, obteniendo imágenes en las cuales la corteza se visualiza como una estructura trilaminar, pero actualmente su uso actual está reservado a la investigación (8).

ROL DE LAS IMÁGENES

1.- Identificación de una lesión subyacente

La visibilidad se entiende como la capacidad de representar mediante imágenes una lesión localizada en el interior del parénquima cerebral. En el caso de las imágenes de RM convencional, esta diferencia corresponde a la diferencias en los tiempos de relajación de los protones de hidrógeno. La visibilidad de la lesión corresponde entonces a la diferenciación de ésta con respecto al cerebro normal. La definición de los límites está determinada por el grado de contraste de la señal.

La visibilidad de las lesiones depende de la alteración de la estructura cerebral y de la repercusión en la intensidad de la señal, hecho que se ha atribuido a la desorganización de la corteza cerebral, a la presencia de neuronas ectópicas en la sustancia blanca subcortical y áreas de gliosis. Si la lesión no altera significativamente la estructura del parénquima cerebral en relación a la cantidad de mielina o agua intraparenquimatosa, es poco probable que podamos demostrar cambios de señal que hagan posible visualizar estas áreas como anormales.

La visibilidad de las lesiones en las imágenes de resonancia es uno de los factores fundamentales en el pronóstico post operatorio de los pacientes. El pronóstico no es tan favorable cuando las imágenes de RM no muestran alteraciones. Según Tatum y colaboradores, el pronóstico postquirúrgico de los pacientes con epilepsia temporal y RM normal es sólo de un 56% libre de crisis, menor al demostrado cuando la RM es positiva (9). Sólo el 60% de pacientes tratados quirúrgicamente por epilepsia refractaria con foco temporal y RM con "Protocolo de Epilepsia" normal quedaron libre de crisis en el estudio de Bell y colaboradores (Clase I de Engel) (10). Wetjen por su parte constató que en los pacientes tratados quirúrgicamente por epilepsia refractaria con foco extratemporal y RM normal, sólo un 35,7% de los pacientes quedaron libre de crisis (11), datos coincidentes con los resultados obtenidos por Jeha en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (12) y con el reporte de Mosewich, donde los pacientes sometidos a cirugía por epilepsia del lóbulo frontal tuvieron un pronóstico favorable en el 72% de los pacientes en que la lesión era visible, versus un 41% de los pacientes en que las imágenes eran normales (13).

a) Alteraciones estructurales:

Aún cuando se han descrito estudios anatomopatológicos totalmente normales en algunos casos de pacientes con epilepsia refractaria y hallazgos focales en el EEG, la mayor parte de los pacientes tiene una alteración estructural subyacente demostrada en la biopsia operatoria. La existencia de crisis que no se generen en una alteración estructural demostrada es una situación infrecuente. Cuando los hallazgos son contradictorios la instalación de electrodos invasivos puede ser de ayuda.

b) Lesiones sutiles:

Existen algunas lesiones que se expresan como alteraciones sutiles que pueden ser fácilmente omitidas durante la evaluación, como son las displasias corticales, la ETM, la esclerosis tuberosa frustra, la polimicrogiria y el encefalocelo temporal.

En algunos pacientes estas lesiones pueden corresponder sólo a leves asimetrías de los hipocampos o del patrón de los giros corticales, por lo que es indispensable contar con la información volumétrica, para revisar la anatomía en los tres planos ortogonales o realizar reconstrucciones paralelas a la superficie cortical.

Las lesiones de más difícil diagnóstico, como es el caso de las displasias corticales o ETM, corresponden a un espectro continuo de alteraciones, que van desde las alteraciones evidentes a imágenes prácticamente normales. Esta variabilidad justifica la incorporación de imágenes adicionales. La presencia de un hallazgo sospechoso que tenga correlación con las manifestaciones clínicas y eléctricas requiere de estudio adicional.

c) El paciente con RM normal:

Durante muchos años se ha seguido el paradigma que "el diagnóstico radiológico más exacto es aquel que más se parece a los hallazgos de pieza operatoria". Sin embargo, en epilepsia refractaria existe un grupo de pacientes con alteraciones anatomopatológicas categóricas, pero con exámenes completamente normales.

Los pacientes con epilepsia refractaria y RM con protocolo de epilepsia sin hallazgos patológicos visibles probablemente presentan una ETM leve o sutil, especialmente en los casos de lesiones bilaterales, displasias corticales o pequeñas lesiones secuenciales inespecíficas. Sin embargo, en otras ocasiones no es fácil visualizar lesiones muy pequeñas o sutiles, como algunas displasias corticales tipo I, polimicrogiras focales o heterotopías periventriculares. En estos casos, los exámenes frecuentemente son reportados como normales.

Este subgrupo de pacientes es el que requiere de imágenes avanzadas y/o técnicas cuantitativas que permitan demostrar las alteraciones más sutiles. Los intentos para mejorar la visualización de las lesiones deben estar dirigida a los pacientes con alteraciones sutiles o con exámenes normales, enfocándonos a las localizaciones guiados por las manifestaciones clínicas, alteraciones eléctricas y últimamente con las imágenes del PET.

Para el año 2013, estamos en condiciones de ofrecer una "tercera generación de imágenes", para este 20-30% de pacientes con epilepsia refractaria y resonancias magnéticas con "protocolo de epilepsia" con hallazgos sutiles o totalmente normales.

2.- Localización de la lesión subyacente

Una vez determinada la presencia de una lesión subyacente, la ubicación que ésta tiene en el cerebro merece una importante consideración.

En general las lesiones extratemporales son de más difícil manejo, con peor pronóstico en comparación con las de localización temporal y una posibilidad de quedar libre de crisis menor al 50% después de la cirugía (14).

3.- Extensión de la lesión subyacente.

Los mejores resultados quirúrgicos se logran en aquellas lesiones que presentan límites bien definidos, que permiten su resección completa. Algunas lesiones, como las neoplasias de bajo grado y lesiones vasculares como cavernomas, tienen contornos bien definidos que hacen más fácil determinar su extensión; por lo tanto, realizar una resección completa de la lesión es más factible que en los casos de lesiones mal definidas. Debido a esto, este tipo de lesiones tiene una posibilidad de hasta un 80% de quedar libre de crisis en el caso de los tumores de bajo grado (15) y cercana al 100% en el caso de los cavernomas (16).

4.- Etiología

La naturaleza de la lesión subyacente en pacientes con epilepsia refractaria tiene gran impacto en el pronóstico. En el grupo de pacientes con exámenes sospechosos o negativos, las displasias corticales y la ETM corresponden a los hallazgos histopatológicos más frecuentemente encontrados (17).

Las displasias corticales corresponden a un grupo heterogéneo de MDC (18, 19), secundarias a una lesión ocurrida durante los períodos de proliferación u organización cortical (Figura 1). Aunque su etiología no se encuentra completamente dilucidada, estas lesiones presentan neuronas y células gliales anormales en una región de la corteza cerebral (Figura 2). Clínicamente se caracterizan por una menor respuesta al tratamiento médico. En la actualidad, éstas son reconocidas como la causa frecuente de epilepsia refractaria en pacientes sometidos a cirugía (20).

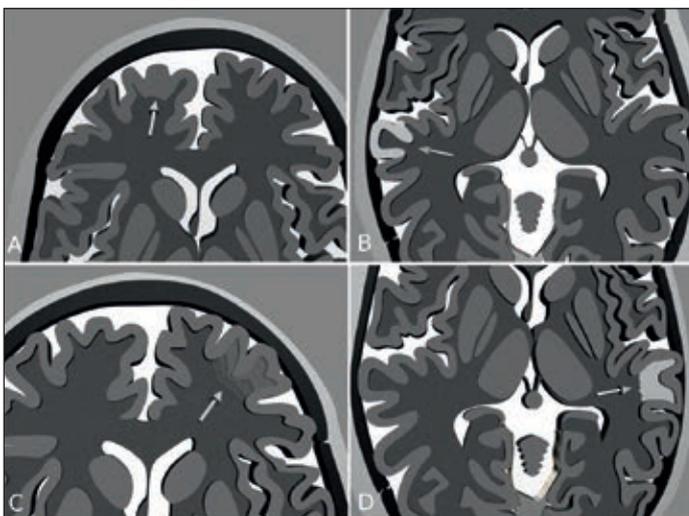


Figura 2. Representación esquemática de algunas manifestaciones radiológicas de las displasias corticales: (A) Engrosamiento cortical focal. (B) Aumento de señal de la corteza cerebral. (C) Pérdida de la diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca. (D) Aumento de la señal subcortical.

El hipocampo es una estructura arquitectónicamente compleja, generada por el enrollamiento de la corteza cerebral y la sustancia blanca sobre sí misma (Figura 3). La ETM tiene una apariencia característica con atrofia unilateral del hipocampo, debida principalmente a atrofia del segmento CA1, que produce un aumento de la señal en T2, producto de la gliosis con pérdida neuronal y a la pérdida de la arquitectura interna, con la consiguiente menor diferenciación de la sustancia gris y sustancia blanca; la RM tiene una sensibilidad entre 75 y 90% para su detección. Los mejores resultados se obtienen en casos de ETM unilateral, con RM y estudio EEG concordantes. Los pacientes con ETM tienen un muy buen pronóstico postquirúrgico con hasta 80% de pacientes libre de crisis a 1 año y un 66% a largo plazo, lo que tiene un impacto muy significativo en la calidad de vida de estos pacientes (21).

5.- Concordancia de los hallazgos:

Los mejores resultados post quirúrgicos se obtienen cuando existe una completa concordancia entre las manifestaciones clínicas, las alteraciones en el EEG y los hallazgos imaginológicos. El 77% de los pacientes con ETM unilateral, con clínica y EEG concordantes, quedan libres de crisis (22).

PARTICIPACIÓN DE LAS IMÁGENES EN EL FRACASO DE LA CIRURÍA

La mayor parte del fracaso de las cirugías de epilepsia se produce por la resección incompleta de las lesiones o por la aparición de un segundo foco epileptógeno en otra localización. La resección parcial de una lesión deja en evidencia el hecho que, a pesar de ser capaces de visualizar y localizar una lesión subyacente, no siempre es posible determinar su extensión exacta.

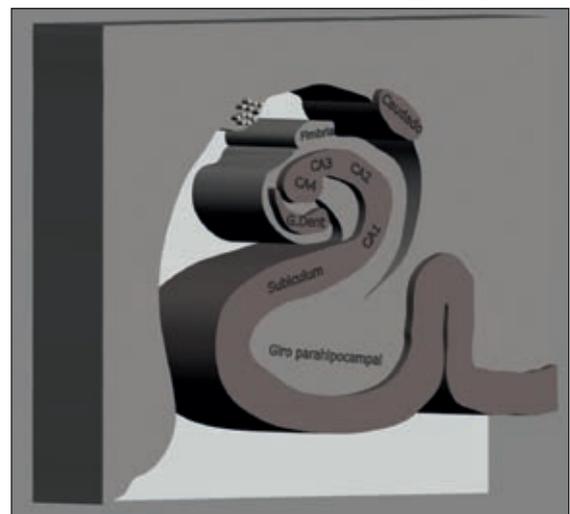


Figura 3. Representación de las estructuras del hipocampo (CA: "Cornu Ammonis"). La corteza cerebral se encuentra plegada sobre sí misma, lo que le otorga una "estructura interna" característica.

La aparición de un nuevo foco es un hecho frecuente como causa de un resultado quirúrgico desfavorable. Incluso aquellos pacientes con lesiones epileptógenas clásicas como ETM o cavernomas pueden tener nuevas crisis, con focos aparecidos en cualquier otra parte del cerebro. El sitio más frecuente de recurrencia, después de una resección temporal, es la región neocortical, que frecuentemente aparece normal en las imágenes de RM (23).

TÉCNICAS PARA AUMENTAR LA VISIBILIDAD DE LAS LESIONES

Debido a que es un hecho que el pronóstico de los pacientes mejora cuando se logra determinar la localización de la lesión subyacente, la necesidad de reclutar nuevas técnicas orientadas a mejorar la visualización de alteraciones es apremiante para la radiología.

Aún cuando no es posible asegurar que hacer visible una lesión en este grupo de pacientes iguales su pronóstico con aquellos pacientes con lesiones obvias en RM, persiste la búsqueda de alternativas para obtener demostración de las lesiones por métodos indirectos.

Estas imágenes se alejan de los procedimientos estándar y representan una tercera generación de imágenes, cuyo único objetivo es aumentar la detección de lesiones sutiles o no visibles en las imágenes de RM de segunda generación.

Las técnicas actualmente disponibles para aumentar la visualización de las lesiones corresponden a:

- 1. Búsqueda de los signos radiológicos clásicos con software de post proceso**
- 2. Imágenes cuantitativas T2**
- 3. Volumetría**
- 4. Tomografía computada de positrones (PET)**
- 5. Resonancia magnética funcional**
- 6. Imágenes de difusión**
 - a. Anisotropía**
 - b. Tractografía (DTI)**
 - c. Direccionalidad**
- 7. Imágenes durante la cirugía**

1. Búsqueda de signos radiológicos con software de post proceso

El primer esfuerzo en esta línea ha estado puesto en insistir en el reconocimiento de los signos radiológicos convencionales utilizando software computacional, que permitan el post-proceso de las imágenes, potenciando la aparición de estos signos.

Así por ejemplo, las imágenes ponderadas en T1 con alta resolución espacial enfatizan la pérdida de la definición de la unión córtico subcortical y el engrosamiento cortical

a. Pérdida de la diferencia entre la corteza y la sustancia gris

Las imágenes potenciadas en T1 establecen una diferencia entre la sustancia blanca, con alta señal otorgada por su contenido graso (mielina) y la corteza cerebral, esta última con señal intermedia, determinada principalmente por la presencia de una gran cantidad de cuerpos neuronales. Estas imágenes se utilizan para demostrar alteraciones de la

macro-arquitectura cerebral, como es la pérdida de la definición entre la sustancia blanca y la sustancia gris.

Se requiere además que estas imágenes tengan alta resolución espacial, entendiéndose como resolución la capacidad para distinguir entre dos puntos muy próximos uno a otro. La resolución de las imágenes volumétricas T1 es de aproximadamente 1 mm y es isométrica en todos sus sentidos, por lo que es posible reconstruirla en todos los planos.

Los software de post-proceso permiten realizar segmentación automática de la corteza cerebral, núcleos grises y sustancia blanca, a través de lo cual es posible mejorar la visualización de algunas lesiones sospechosas o que no son evidentes en las imágenes convencionales. La segmentación de la corteza cerebral realizada por el software requiere primero limitar la unión córtico-subcortical, que en condiciones normales se encuentra bien demarcada.

En los casos de displasia corticales o de lesiones secuelas la pérdida de la diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca produce una falla en la segmentación que puede traducirse en una disminución (Figura 4 y 5) o aumento (Figuras 6 y 7) del espesor cortical. La pérdida de diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca puede ponerse de manifiesto utilizando imágenes (IR y T2) que acentúen la visualización de la transición entre estas estructuras (Figura 8, 9 y 10).

b. Aumento del espesor cortical

La corteza cerebral presenta un espesor cortical promedio menor de 5 mm. Esta información se visualiza mediante una escala de colores sobrepuesta a la superficie cerebral. El aumento de espesor evidenciado por los software de post-proceso puede corresponder a un engrosamiento verdadero o a un pseudo engrosamiento, producido por falta de diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca (Figuras 11 y 12). La información del espesor cortical puede ser también correlacionada con las alteraciones demostradas por otras técnicas como el PET (Figura 13).

2. Imágenes cuantitativas T2

Las imágenes potenciadas en T2 se caracterizan por una alta resolución de contraste que corresponde a la capacidad para demostrar diferencia de señal entre dos tejidos. Estas se utilizan principalmente para determinar alteraciones de la señal del parénquima cerebral anormal.

En condiciones normales los axones neuronales se encuentran recubiertos por mielina, que debido a su alto contenido graso presentan una muy baja señal en las imágenes ponderadas en T2, mientras que la corteza cerebral, debido a la presencia de los núcleos neuronales y a la ausencia de mielina, tiene una señal intermedia.

La alteración de la microestructura de la sustancia blanca, la presencia de células anormales, gliosis o edema producen un cambio cualitativo de la señal en las imágenes ponderadas en T2, la que tiende a aumentar a nivel de las lesiones (Figura 14). Las lesiones que producen sólo una leve alteración de la microestructura de la sustancia blanca, pueden

pasar desapercibidas en las imágenes convencionales. Es por esto que se requiere de imágenes que permitan una evaluación cuantitativa de la intensidad de señal.

Las imágenes cuantitativas T2 requieren de múltiples imágenes con diferen-

te potenciación para determinar los tiempos T2. El tiempo T2 es la propiedad física que es propia de cada uno de los tejidos y permite hacer estimaciones cuantitativas de las imágenes (24). Este análisis permite determinar lesiones que son sutiles o prácticamente invisibles para el ojo humano.

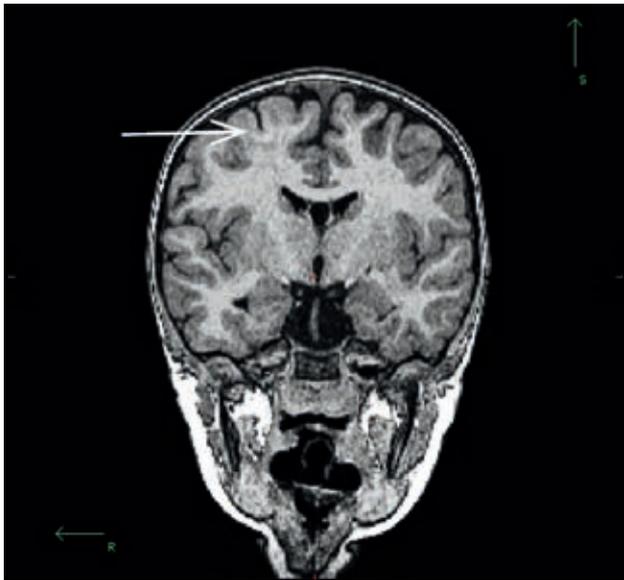


Figura 4. Paciente con displasia cortical. Imagen coronal potenciada en T1 de alta resolución. Pérdida de la diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca a nivel del giro frontal superior y medio derechos (flecha).

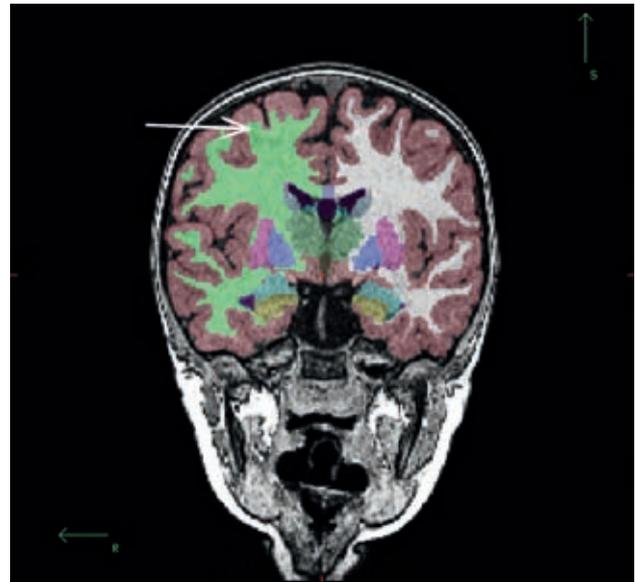


Figura 5. Paciente con displasia cortical. Imagen coronal potenciada en T1 de alta resolución, segmentada. (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). Pseudo adelgazamiento focal de la corteza frontal, secundario a la falta de diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca (flecha).

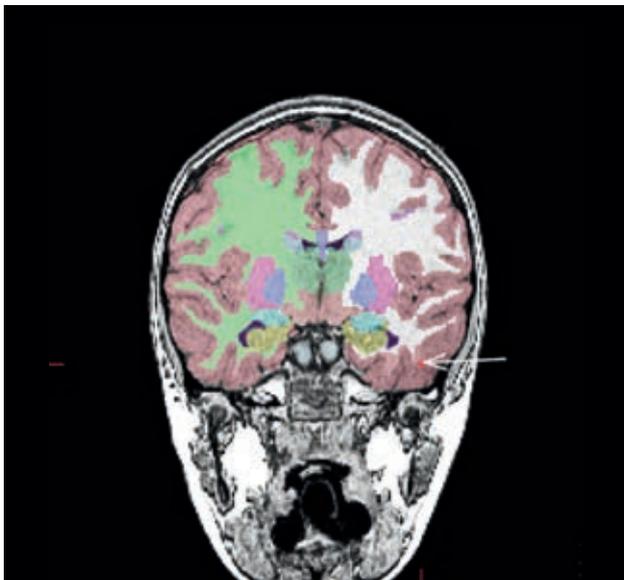


Figura 6. Paciente con displasia cortical. Imagen coronal potenciada en T1 de alta resolución, segmentada. (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). La pérdida de la diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca hace que el software interprete que la corteza cerebral es de mayor espesor al real lo que se designa como un pseudo-engrosamiento cortical. Pseudo-engrosamiento cortical a nivel de la parte más baja del giro temporal inferior izquierdo (flecha).



Figura 7. Paciente con displasia cortical. Imagen transversal potenciada en T1 de alta resolución, segmentada. (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0) Pseudo-engrosamiento cortical (flecha) por pérdida de la diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca. La totalidad de la parte baja del temporal se segmenta junto a la corteza adyacente. Por transparencia, pueden reconocerse los límites anatómicos de la sustancia blanca subcortical.

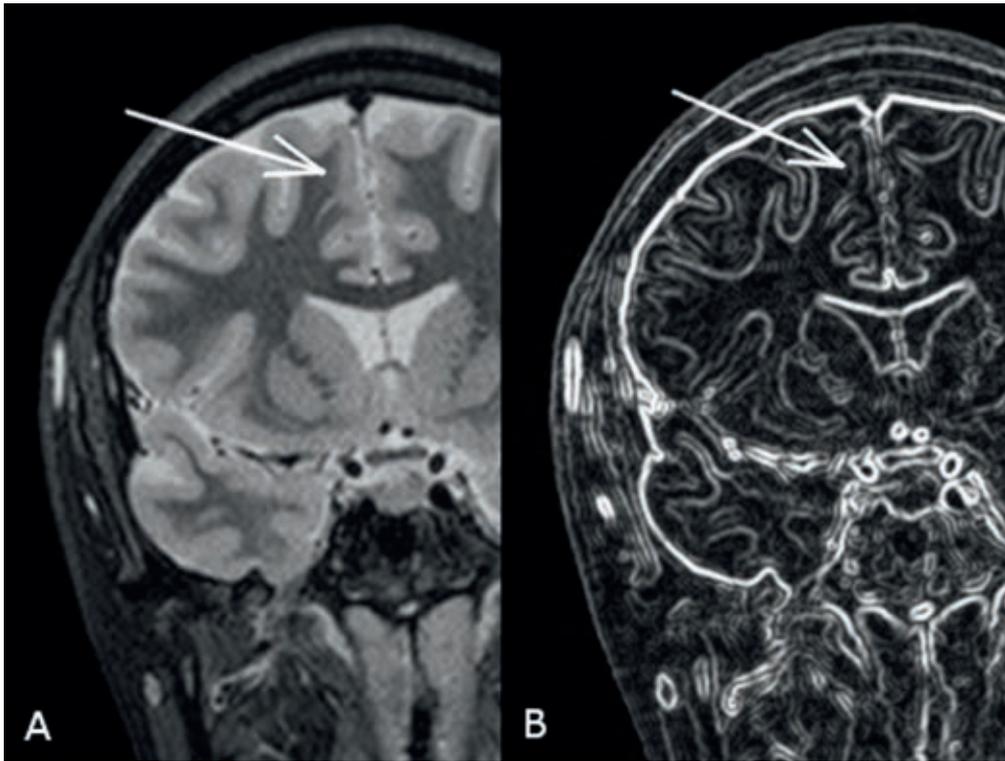


Figura 8. Paciente con crisis focales frontales bilaterales. (A) Imagen coronal STIR (Short tau Inversion Recovery), que demuestra pérdida de la definición entre la corteza y la sustancia blanca subcortical frontal a nivel medial bilateral (flecha). (B) Imagen de post-proceso con realce de los bordes de transición, que muestra borrosidad focal de la unión entre sustancia blanca y corteza.

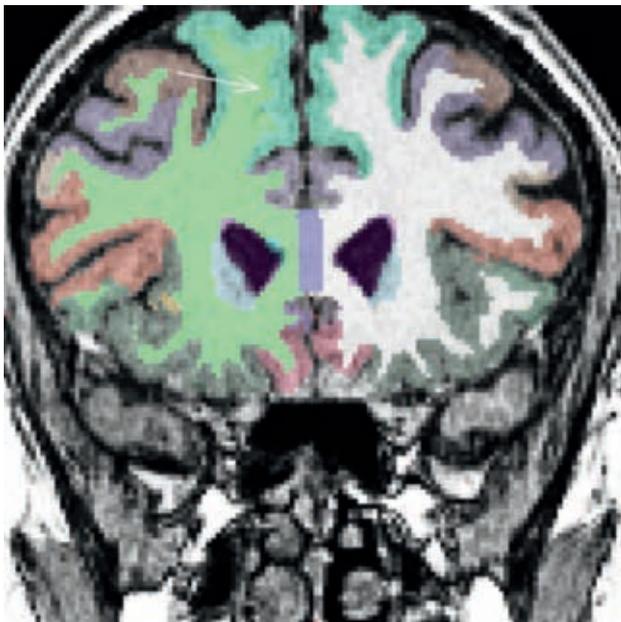


Figura 9. Imagen coronal potenciada en T1 de alta resolución, segmentada (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0) Pseudo-engrosamiento cortical medial bilateral (flecha).

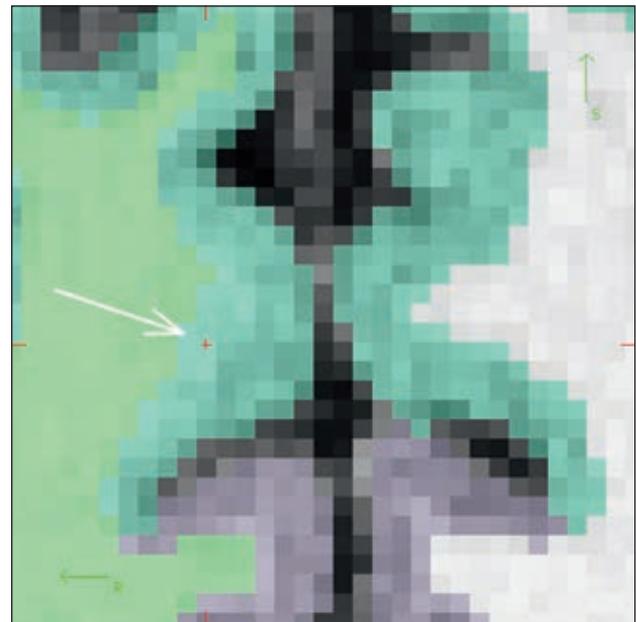


Figura 10. Imagen de Figura 9 coronal potenciada en T1 de alta resolución, segmentada, magnificada. (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0) Pseudo-engrosamiento cortical frontal medial bilateral. Se puede comparar con el resto de la corteza de espesor normal.

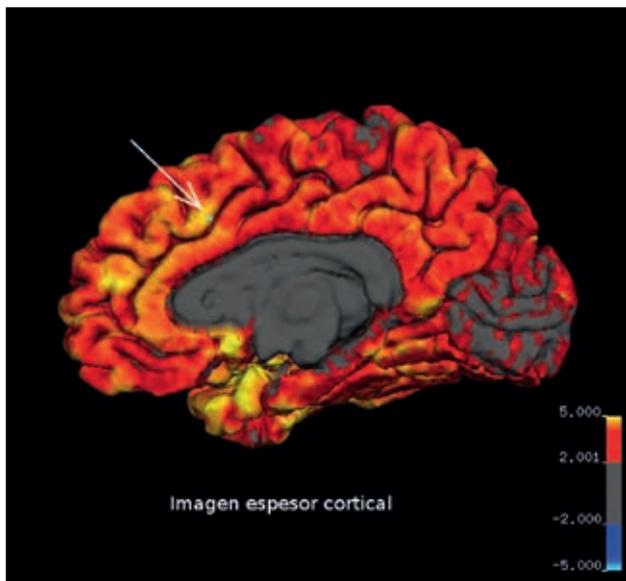


Figura 11. Imagen de grosor cortical (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). La corteza normalmente tiene un espesor menor de 5 mm. Nótese a derecha, en la región frontal, que la zona medial anterior tiene valores altos de espesor, debido a pseudo-engrosamiento cortical.

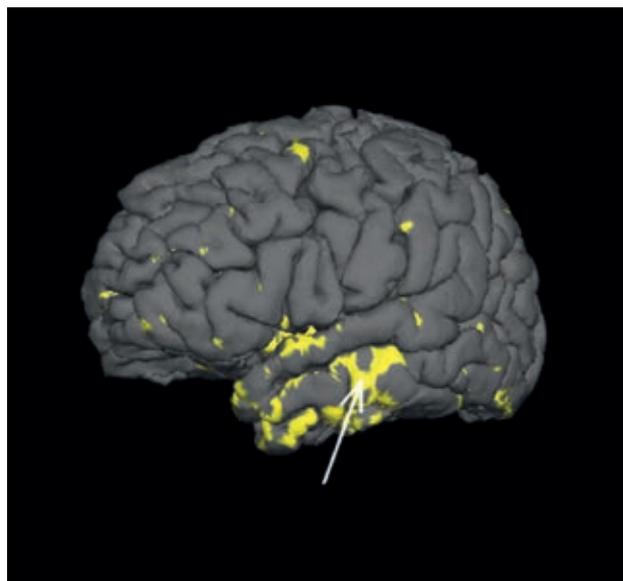


Figura 12. Imagen de espesor cortical (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). En amarillo se representan áreas con espesor mayor a 5 mm. Engrosamiento cortical de la convexidad temporal izquierda.

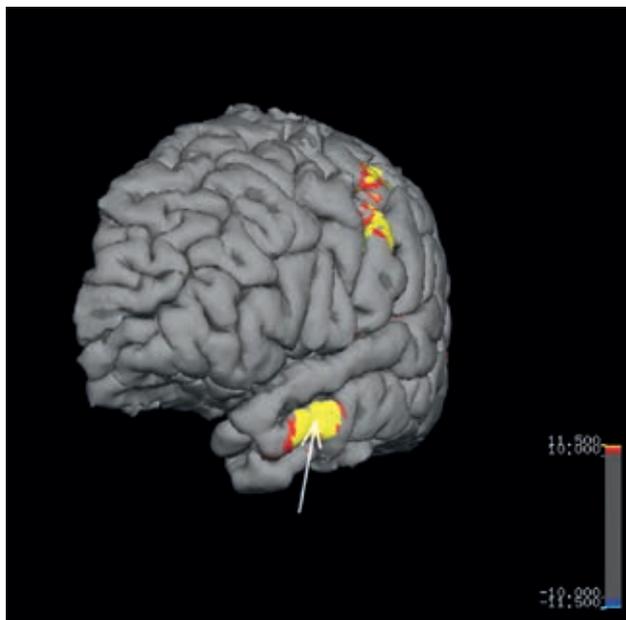


Figura 13. Imagen de espesor cortical (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). Imagen de espesor cortical y sobreposición con PET. Alteración hipometabólica coincidente a nivel del giro temporal medio izquierdo (flecha).

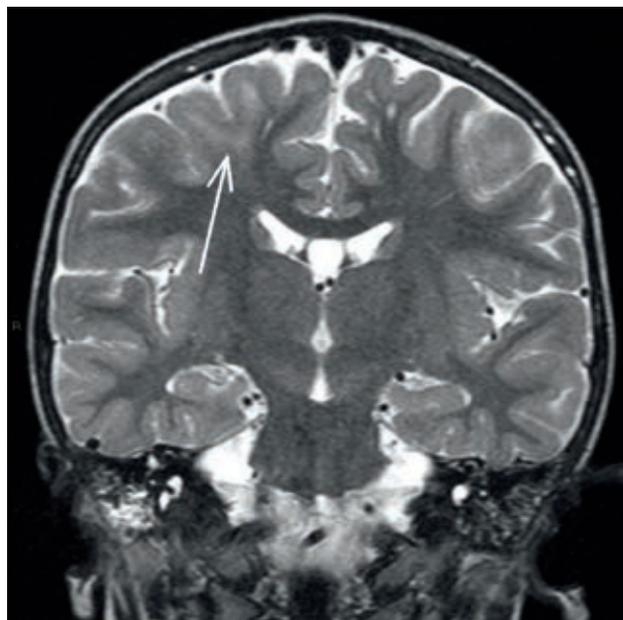


Figura 14. Imagen coronal T2. Aumento de señal de la sustancia blanca subcortical frontal derecha (flecha).

3. Imágenes volumétricas:

La ETM se caracteriza por una disminución del volumen hipocampal, que generalmente es evidente en las imágenes convencionales. Sin embargo, las dificultades se producen en los casos leves, donde sólo existe una discreta disminución de volumen o en lesiones bilaterales simétricas, difíciles de detectar para el ojo humano (Figuras 15 y 16).

a. Lesiones leves.

La utilización de métodos cuantitativos en la evaluación del volumen hipocampal tiene una leve ventaja sobre los métodos visuales, ya que la sensibilidad utilizando métodos visuales se ha estimado en 80-90% versus un 90-95% utilizando métodos cuantitativos. El método visual requiere de más de un 15% de disminución del volumen para ser detectable (25).

b. Lesiones bilaterales.

Se ha determinado que, desde el punto de vista patológico, el 40% de los

pacientes con ETM tienen una alteración anatomopatológica contralateral a la lesión evidente (26). Sin embargo, esto sólo es posible de demostrar entre un 10-20% de los pacientes mediante estudios volumétricos. Las imágenes volumétricas pueden ser comparadas con una base de individuos normales, lo que representa una ventaja en lesiones de este tipo.

4. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

El PET es una imagen funcional que ha ayudado a aumentar la detección de lesiones y determinar su localización, especialmente en los pacientes que tienen RM normal o con hallazgos dudosos. Tiene una resolución espacial de 4 a 8 mm y una resolución temporal de aproximadamente 40 minutos.

La fusión de las imágenes PET-CT con RM otorgan la posibilidad de buscar dirigidamente alteraciones en la RM que pudieran pasar desapercibidas en una evaluación inicial (Figuras 17 y 18), por lo que se considera como una modalidad de gran utilidad en la planeación de la resección quirúrgica.

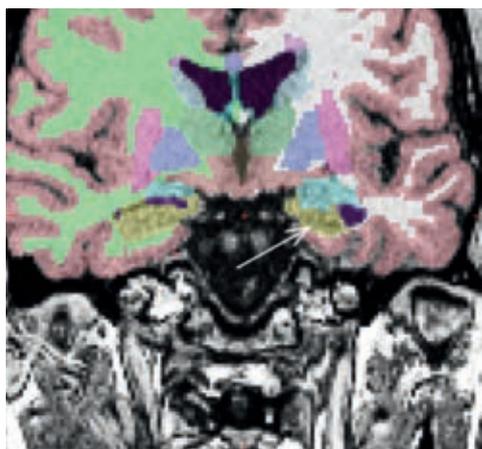


Figura 15. Imagen coronal potenciada en T1 de alta resolución, segmentada (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). Esclerosis temporal medial izquierda. Asimetría del tamaño de los hipocampos, más pequeño el izquierdo (flecha).

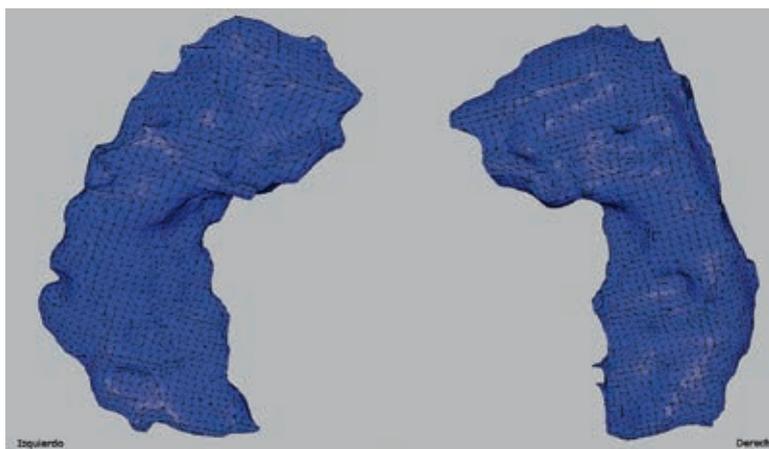


Figura 16. Estudio volumétrico post segmentación de los hipocampos (FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, v4.5.0). El hipocampo izquierdo (3651 mm³) es de menor volumen que el derecho (4393 mm³).

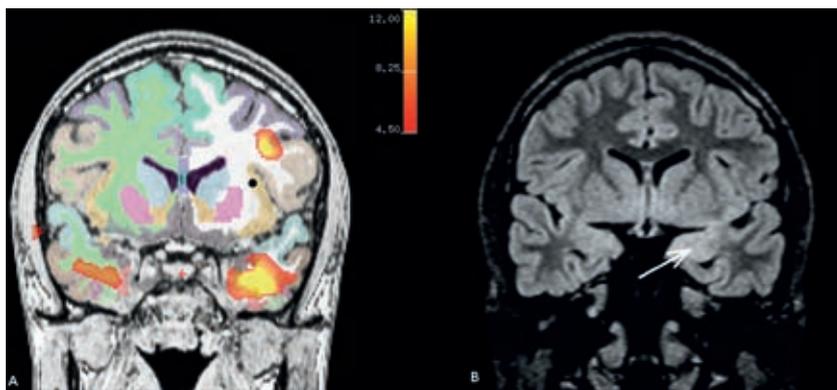


Figura 17. Paciente con epilepsia temporal refractaria a tratamiento. Imagen coronal T1 de alta resolución segmentada y sobreposición con estudio cuantitativo PET mediante comparación estadística con base de datos normales. (A) Muestra un área de hipometabolismo en la amígdala izquierda. (B) Imagen coronal STIR que muestra aumento de la intensidad de señal en la misma zona. (SPM5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL)

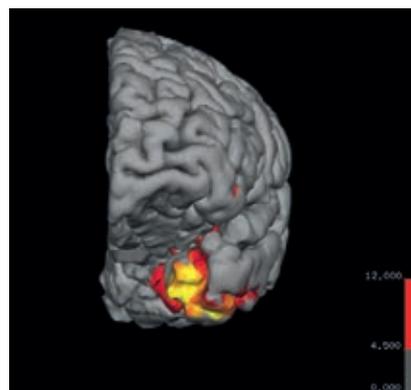


Figura 18. Reconstrucción 3D de la superficie cerebral con sobreposición de las alteraciones visibles en PET, obtenidas mediante comparación estadística con base de datos PET-FDG de individuos normales (SPM5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL)

El cerebro normal presenta un gran metabolismo intrínseco de glucosa. La mayor parte de las lesiones epileptógenas presentan una disminución del metabolismo de la glucosa en la etapa interictal. Se estima que la sensibilidad puede llegar aproximadamente a un 90-95%; sin embargo, es necesario tener en cuenta que el área de hipometabolismo puede extenderse por fuera de la lesión estructural (27).

Las alteraciones simétricas pueden ser de difícil diagnóstico, pero se pueden realizar estudios comparativos de poblaciones normales para identificar alteraciones sutiles.

Hay que destacar que en los casos en que la RM es normal el PET presenta una sensibilidad cercana al 50%, especialmente a nivel neocortical (28).

5. RM funcional

Las resonancia magnética funcional es una técnica que permite localizar las áreas elocuentes cerebrales, mediante la realización de pruebas de activación o utilizando técnica de resting state ("Reposo" en español), que registran la activación de redes neuronales cerebrales. Las imágenes más utilizadas son las imágenes funcionales sensorio-motoras, visuales (29) y de lenguaje (Figuras 19, 20 y 21). Las funciones más avanzadas como la memoria son algo más complejas, pero factibles de realizar (Figura 22).

Desde el punto de vista quirúrgico es necesario establecer la relación de las lesiones epileptógenas con las áreas funcionales cerebrales. Al co-registrar las imágenes con cerebros estándares es posible obtener coordenadas Talairach para las áreas de activación (30).

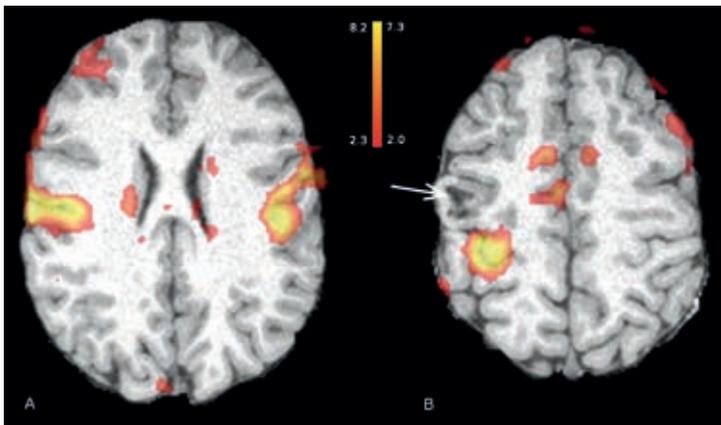


Figura 19. Paciente con tumor a nivel del giro pre-central derecho. Resonancia magnética funcional. (A) Activación de las áreas motoras de la lengua en ambos lados y (B) activación del área motora de la mano izquierda. La lesión se localiza entre las dos áreas funcionales.

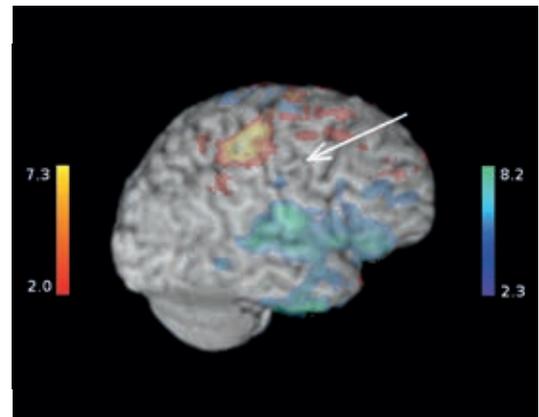


Figura 20. Paciente con tumor a nivel del giro pre-central derecho. Resonancia magnética funcional. Representación tridimensional de la activación de la mano izquierda (rojo-amarillo) y lengua (verde-azul). La lesión se localiza entre las dos áreas funcionales (flecha).

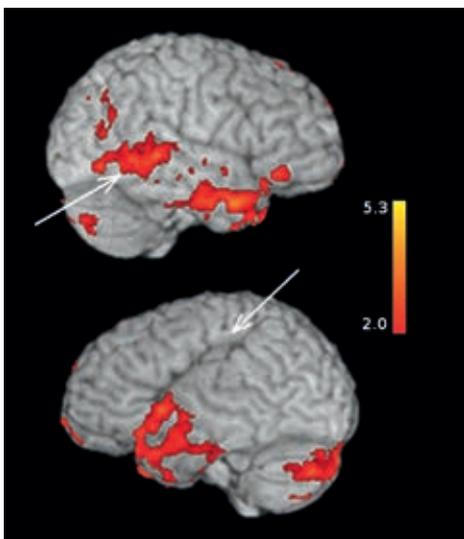


Figura 21. Paciente con extensa polimicrogiria silviana izquierda. Resonancia magnética funcional de comprensión del lenguaje. El área de Wernicke se encuentra localizada en el lóbulo temporal derecho.

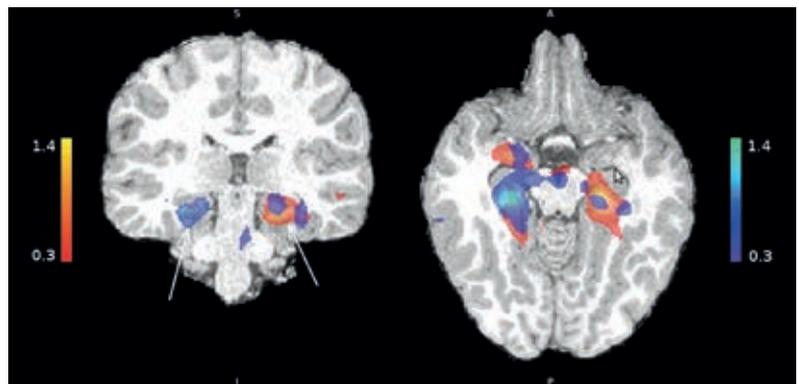


Figura 22. Paciente con epilepsia temporal izquierda. Resonancia magnética funcional de memoria utilizando técnica de resting state (coordenadas MNI semillas: izquierda (-22, -27, -18), derecha (25, -26, -18), radio 3 mm). Se visualiza normal actividad hipocampal bilateral (flechas).

6. Imágenes difusión

Las imágenes de difusión son imágenes funcionales que representan la movilidad de las moléculas de agua al interior del parénquima cerebral. A nivel de la sustancia blanca, la presencia de las membranas celulares y vainas de mielina hacen que la difusión de las moléculas de agua se encuentre favorecida en el eje principal de los axones. La información derivada de las propiedades de la difusión del agua a nivel intracerebral puede ser representada de diferentes maneras:

a. Anisotropía fraccional

La imágenes de Anisotropía Fraccional (FA) es una medida de la anisotropía de la difusión del agua en el parénquima cerebral, es decir, mientras más ordenada y organizada se encuentre la sustancia blanca, mayor va a ser el direccionamiento que produce sobre la difusión. Esto se representa como un aumento de la señal en las imágenes FA. Los valores de anisotropía van de 0 a 1, siendo 0 la ausencia de anisotropía, que se representa con ausencia de señal o color negro, y 1 la anisotropía teórica máxima, que se representa en color blanco. Hay que decir que la anisotropía en el cuerpo calloso, que es la región más organizada estructuralmente de la sustancia blanca, tiene una anisotropía de aproximadamente 0,8 (31).

Las MDC generalmente se caracterizan por una desorganización de la sustancia blanca subyacente, que en parte explica la baja señal visualizada de este tipo de lesiones en las imágenes FA (Figura 23).

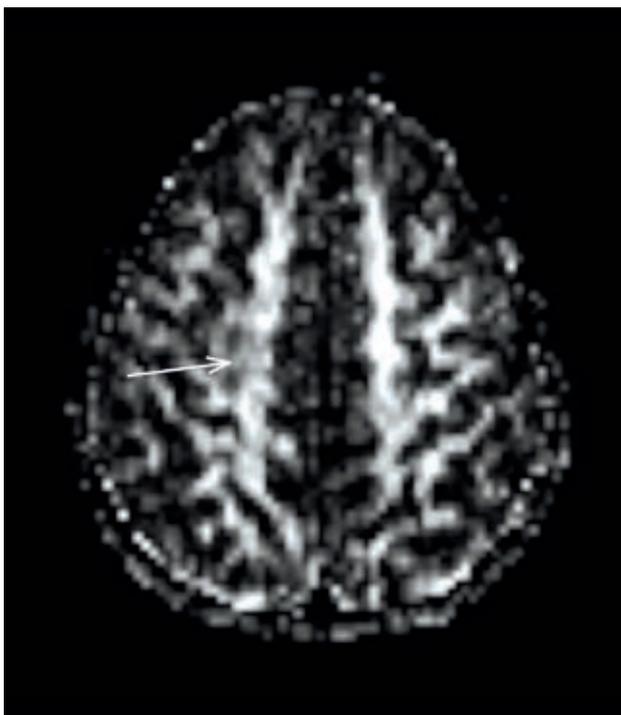


Figura 23. Paciente con epilepsia frontal derecha. Imagen transversal de anisotropía fraccional. Pérdida de la anisotropía a nivel del giro frontal superior derecho (flecha) por displasia cortical.

b. Tractografía. (DTI)

Las imágenes de difusión permiten determinar además la orientación del eje principal de las vías neuronales. Esta información puede ser utilizada para la reconstrucción de los haces nerviosos mediante la técnica DTI utilizando distintos software de post-proceso para este objetivo (32).

Los pacientes con displasia corticales frecuentemente tienen alterada la conectividad de las regiones afectadas, debido a la pérdida de la organización y/o a la axonogénesis anormal de la corteza cerebral (Figura 24). Se pueden obtener también imágenes de las conexiones neuronales combinando las imágenes de RM funcional y tractografía para seleccionar tractos específicos de sustancia blanca (33).

c. Direcciones

Utilizando múltiples imágenes de difusión y software de post-proceso es posible determinar el número de direcciones de las fibras nerviosas al interior de cada vóxel (34). Por ejemplo, en el cuerpo calloso se identifica sólo una dirección principal que comunica cada hemisferio, debido a que las fibras se encuentran muy ordenadas y compactas. A

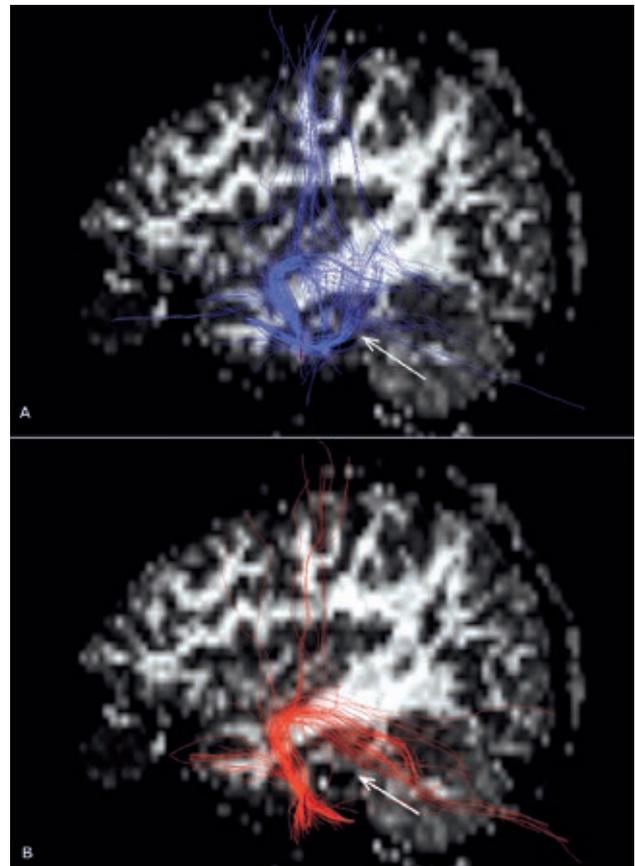


Figura 24. Imágenes de difusión, tractografía. (A) Haces normales originados en el giro temporal inferior derecho normal. (B) Disminución del número de fibras trazadas en el lado izquierdo, por displasia cortical.

nivel subcortical es posible determinar la presencia de al menos tres direcciones; incluso en algunas áreas es posible ver hasta 5 direcciones en el interior de un voxel.

Sin embargo, este número disminuye a nivel de las malformaciones del desarrollo cortical, probablemente debido a la alteración de la organización y conectividad. Es posible que estas áreas originen y reciban un menor número de fibras, que se traduce en un menor número de direcciones de las fibras subcorticales en comparación con el parénquima normal (Figuras 25 y 26).

7. Imágenes durante la cirugía

La mayor parte de las lesiones que presentan escasas alteraciones estructurales en las imágenes de RM, son difíciles de diferenciar del parénquima cerebral normal durante la cirugía. Es posible fusionar las imágenes de las distintas modalidades, con lo cual se correlacionan los hallazgos de las imágenes estructurales y funcionales (35). Instrumental como el neuronavegador permite utilizar la información de distintos tipos de imágenes realizadas en el paciente para determinar la localización tridimensional exacta de las lesiones y áreas elocuentes dentro del pabellón. Para esto se requiere de métodos de corrección geométrica para ajuste exacto entre las diferentes modalidades de imágenes (Figura 27).

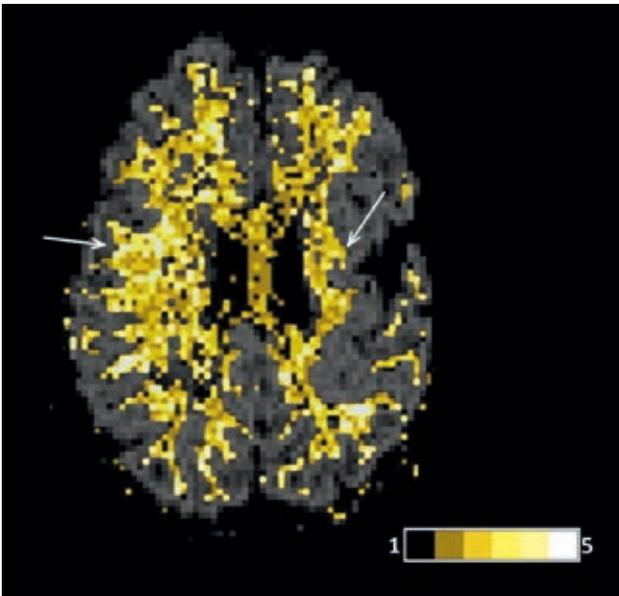


Figura 25. Paciente con polimicrogiria silviana izquierda. Imagen de difusión que representa el número de direcciones de las fibras observadas en la sustancia blanca. Asimetría en el número de direcciones en la sustancia blanca subcortical izquierda en comparación a la corteza contralateral (flechas). (MTV.py, MULTITENSOR.py, Clínica Las Condes, Universidad de los Andes).

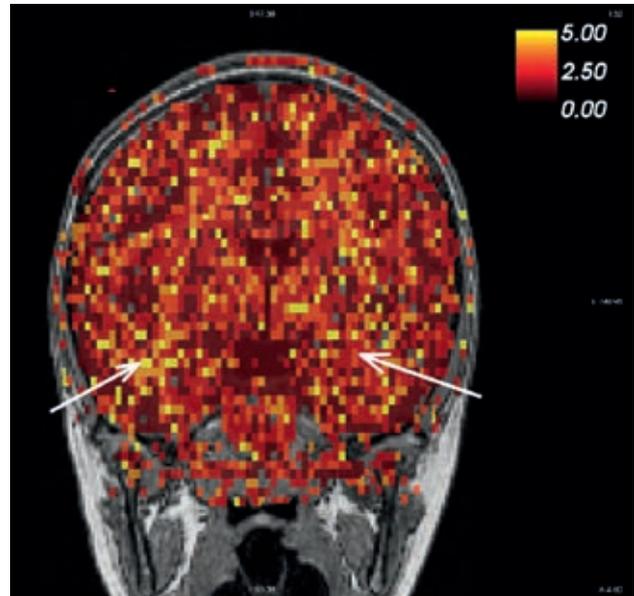


Figura 26. Paciente con displasia cortical de la región temporal basal izquierda. Imágenes de difusión que muestra en número de direcciones de las fibras observadas en la sustancia blanca. Asimetría en el número de direcciones en los polos temporales, menor a izquierda (flechas). (MTV.py, MULTITENSOR.py, Clínica Las Condes, Universidad de los Andes).

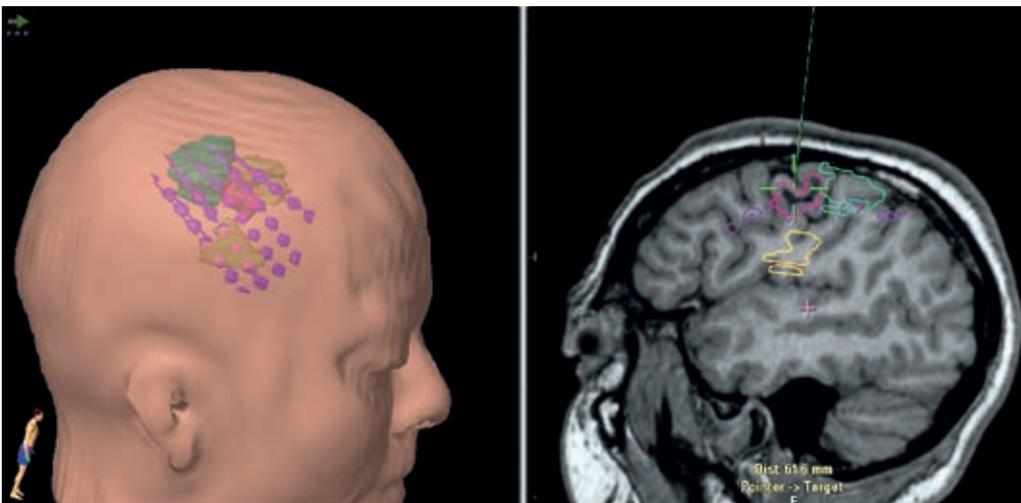


Figura 27. Paciente con tumor en la corteza motora derecha. Imágenes intraoperatorias (neuronavegador), con sobreposición de las áreas funcionales de la mano izquierda y lengua y de la grilla de electrodos implantados.

En algunos casos las lesiones son más evidentes en la ecografía intraoperatoria que en la RM (Figura 28).



Figura 28. Paciente con displasia cortical occipital (Histología IIB). Ecografía intraoperatoria. Lesión bien definida en la profundidad del surco (flecha).

Aunque la cirugía resectiva es más eficiente en los casos con alteraciones estructurales visibles en RM es posible realizar resecciones guiándose por las alteraciones del EEG y del PET.

Softwares utilizados:

1. *Segmentación, volumetría y espesor cortical*: Freesurfer v4.5.0, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging (36,37 y 38).

2. *Tractografía*: MedINRIA v1.9.0, INRIA (39).

3. *Resonancia magnética funcional*: FSL v4.1.5, FMRIB Centre, Department of Clinical Neurology, University of Oxford (40).

4. *Estudio cuantitativo PET*: SPM 5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL. (41).

Base de datos imágenes de controles normales PET-FDG: James C. Patterson, MD, PhD. Profesor asociado de Psiquiatría, Louisiana State University Health Sciences Center.

5. *Difusión multidirección*: MTV.py, MULTITENSOR.py, Clínica Las Condes, Universidad de los Andes (32).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker AJ, Blümcke I, Urbach H, Hans V, Majores M. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Feb;65(2):99-108.
2. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008 Jan;49(1):146-55.
3. Jabbari B, Gunderson CH, Wippold F, Citrin C, Sherman J, Bartoszek D, et al. Magnetic resonance imaging in partial complex epilepsy. *Arch Neurol*. 1986 Sep;43(9):869-72.
4. Achten E, Boon P, De Poorter J, Calliauw L, Van de Kerckhove T, De Reuck J, et al. An MR protocol for presurgical evaluation of patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Jun-Jul;16(6):1201-13.
5. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, et al. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology*. Oct 1996;201(1):97-105.
6. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglu A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256-62.
7. Kuhl DE, Engel J Jr, Phelps ME, Selin C. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18FDG and 13NH3. *Ann Neurol*. 1980 Oct;8(4):348-60.
8. Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, Rammohan KW. Cerebral Cortical Lesions in Multiple Sclerosis Detected by MR Imaging at 8 Tesla. *Am J Neuroradiol* 2007 Feb ;28:262– 66
9. Tatum WO 4th, Benbadis SR, Hussain A, Al-Saadi S, Kaminski B, Heriaud LS, et al. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure*. 2008 Oct;17(7):631-6.
10. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Stead SM, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2053-60.
11. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD, So E, Britton JW, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg*. 2009 Jun;110(6):1147-52.
12. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Lüders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2):574-84.
13. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2000 Jul;41(7):843-9.
14. Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg*. 2006 Apr;104(4):513-24.
15. Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, Kelly PJ. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. *Epilepsia*. 1994 Nov-Dec;35(6):1130-5.
16. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery*. 1991 Jan;28(1):60-4.

17. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004 127(10):2276-2285
18. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009 Jun;50(6):1310-35.
19. Mathern G. Epilepsy surgery patients with cortical dysplasia: present and future therapeutic challenges. *Neurology*. 2009 Jan 20; 72(3): 206-7.
20. Gálvez M, Rojas G, Cordovez J, Ladrón de Guevara D, Campos M, López I. Displasias Corticales como causa de epilepsia y su representación en las imágenes. *Revista Chilena de Radiología*. 2009; 15(3).
21. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005 May;128(Pt 5):1188-98.
22. Gilliam F, Bowling S, Bilir E, Thomas J, Faught E, Morawetz R, et al. Association of combined MRI, interictal EEG and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1997;38:1315-1320.
23. Hennessy MJ, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE. Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2445-66.
24. Gálvez M., Fariás M., Asahi T., Bravo E. Cálculo de tiempos T1 y T2 In Vitro. *Revista Chilena de Radiología*. 2005; 11(3):109-115.
25. Browd S, Gilmore R, Quisling R, Leonard C, Steven R, Timothy L. Visual and Quantitative MRI Evaluation of Hippocampus and Fornix in Intractable Complex Partial Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1996; 13(4): 353-354
26. Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes: a clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966; 89:499 -530
27. Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):825-35.
28. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):525-32.
29. Rosales R, Rojas G, Gálvez M, Gallardo P, Badilla L. Obtención de Mapas Corticales de Áreas Motora y Visual con resonancia Magnética Cerebral Funcional. *Revista Chilena de Radiología*. 2006; 12(4):164-169. ISSN 0717-9308.
30. Rojas G., C. Cordovez J., Galvez M., Asahi T., Bravo E. Obtención de coordenadas Talairach a partir de mapas corticales de área visual con resonancia magnética funcional. *Revista Chilena de Radiología*. 2008; 14(2): 57-61.
31. Gálvez M. Avances en resonancia magnética. *Revista Médica Clínica las Condes*, 2007; 18(3):254 – 262.
32. Cisternas E., Asahi T., Galvez M., Rojas G., Bravo E. Desarrollo y puesta en marcha de software de Tractografía. *Revista Chilena de Radiología*. 2008; 14 (1): 31-35
33. Rojas G., Cordovez J, Gálvez M, Cisternas J, Asahi T, Bravo E. Uso combinado de resonancia magnética funcional (fmri) y tractografía para seleccionar tractos específicos de sustancia blanca: experiencia preliminar. *Revista Chilena Radiología*. 2008; 14 (4):227-230.
34. Cisternas J, Gálvez M, Rojas G, Asahi T, Interpolation and Regularization of Diffusion Tensor Images along Geodesics, 16th ISMRM 2008 (Annual Conference of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine), Toronto, Canadá, 3-9 de Mayo, 2008.
35. Rojas G, Raff U, Quintana J., Huete I, Hutchinson M. Image fusion in neuroradiology: Three clinical examples including MRI of Parkinson disease. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2007; 31(1):17-27.
36. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999; 9: 195–207.
37. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999; 9: 179–94
38. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11050–5.
39. Toussaint N., Souplet J.C., Fillard P. MedNRIA: Medical Image Navigation and Research Tool by INRIA. In Proc. of MICCAI'07 Workshop on Interaction in medical image analysis and visualization, Brisbane, Australia, 2007
40. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1): 208-219, 2004.
41. Friston K. Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. In: Frackowiak et al. (Eds.) *Human brain function*, 2nd Edition, 2003.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

ROL DEL PET/CT EN EPILEPSIA

THE ROLE OF PET/CT IN EPILEPSY

DR. DAVID LADRÓN DE GUEVARA (1)

1. Departamento de Diagnóstico por Imágenes. Clínica Las Condes.

Email: dladro@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El PET (Positron Emission Tomography) con F18-Fluorodeoxiglucosa (FDG) es un examen ampliamente utilizado en el estudio de epilepsia refractaria, constituyendo en la actualidad un pilar fundamental en la evaluación quirúrgica. El PET proporciona una traducción funcional de la lesión morfológica y puede pesquisar otras áreas epileptógenas temporales y extratemporales no visibles con los métodos tradicionales. Su alta sensibilidad y positividad aún con Resonancia Magnética (RM) negativa, hace posible optar a la resección quirúrgica en pacientes que de otra manera no podrían operarse, obteniendo sujetos libres de crisis en hasta el 80% de las epilepsias temporales. El PET es realizado eminentemente en fase interictal y posee una sensibilidad de 90% en focos temporales y 50 a 70% en focos extratemporales. El PET "ictal" y el uso de radiofármacos distintos del F18-FDG son alternativas válidas en ciertos casos de epilepsia, especialmente extratemporal. Es posible que el uso del PET en epilepsia siga aumentando debido a la cada vez mayor disponibilidad del método y su consiguiente menor costo.

Palabras clave: PET, FDG, cerebro, epilepsia, neuroimagen.

SUMMARY

F18-FDG PET (Positron Emission Tomography) has been widely used in refractory epilepsy, and today represents a main issue for surgical evaluation. PET provides a functional translation for a morphological lesion, and can inquire for others temporal an extra-temporal epileptogenic focus,

which can be not evident with traditional image methods. Its high sensibility even having negative MRI, allows considering surgical resection in another wise no surgical patients, getting free seizure subjects in until 80% temporal epilepsy cases. PET scan is doing normally in interictal condition, and shows sensibility of 90% for temporal and 50-70% for extratemporal epilepsy. The "ictal" PET or a PET using other radiotracer different to F18-FDG are valid alternatives in some cases, especially in extratemporal epilepsy. It is possible that utilization of PET in epilepsy remains increasing owing to its progressive higher availability and consequently lower cost.

Key words: PET, FDG, brain, epilepsy, neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

El PET (Positron Emission Tomography) cerebral con F18-Fluorodeoxiglucosa (FDG) ha sido utilizado en el estudio de cuadros neurológicos como la epilepsia y demencia, que se caracterizan por presentar una anomalía funcional de la corteza cerebral, a veces sin alteraciones morfológicas detectables con los métodos tradicionales de neuroimagen, como la tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM).

En el caso de la epilepsia, el área de la corteza que produce las descargas eléctricas patológicas suele presentar al PET una disminución de la captación de glucosa respecto a la corteza cerebral normal, que normalmente consume elevadas cantidades de azúcar (1).

El PET es el método más sensible en la detección de focos epileptógenos, permitiendo lateralizar y ubicar focos no visibles con otros métodos,

con una excelente correlación con el EEG y un elevado valor predictivo de resolución de crisis post cirugía (2). El estudio metabólico es particularmente útil en localizaciones extratemporales, donde la RM muestra una menor sensibilidad. Estos casos suelen presentar malformaciones corticales con grados menores de alteración histológica o bien microdisgenesia o mínimas alteraciones de la arbolización neuronal (2, 3), lo que los hace invisibles a los métodos de imagen morfológicos.

El objetivo de este artículo es revisar y actualizar conocimientos acerca de la utilidad del PET F18-FDG en epilepsia refractaria.

INICIOS DEL PET CEREBRAL

La glucosa marcada con Flúor-18 se utiliza desde hace varias décadas para estudiar el metabolismo cerebral de pacientes con epilepsia. La baja calidad de las primeras imágenes obtenidas con gammacámaras acondicionadas ha evolucionado rápidamente gracias a los avances tecnológicos de los equipos PET. La fabricación de detectores más eficientes y la posibilidad de adquisición 3D actual permite disminuir las dosis administradas, obteniendo imágenes de alta resolución espacial (3-4mm) en corto tiempo de adquisición. El advenimiento de la técnica híbrida PET/CT a comienzos del siglo XXI trajo consigo una rápida masificación del PET principalmente propulsado por su gran utilidad en oncología. En los estudios cerebrales, la adquisición híbrida permitió un examen más rápido, de menor irradiación y con posibilidad de realizar fusión del PET con otras imágenes morfológicas como la RM basado en puntos o coordenadas anatómicas de la TC. Esto último representa una alternativa a los métodos de fusión mediante corrección de dos técnicas técnicamente distintas como son el PET y la RM. Por último, los equipos híbridos PET/RM actualmente disponibles permiten una adquisición simultánea de ambos estudios, bajo similares condiciones electroclínicas, y sin necesidad de procesamientos para fusión.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Para realizar el examen se requiere ayuna de al menos cuatro horas, y restricción de alimentos con cafeína y tabaco desde el día previo. Debido al carácter interictal del estudio, no es necesario modificar la terapia antiepiléptica habitual del paciente. Actualmente se recomienda realizar monitoreo EEG antes, durante y después de la inyección del F18-FDG, y correlacionar esta información con los hallazgos metabólicos. Durante la fase de captación cerebral, el paciente debe descansar en una habitación silenciosa y sin mucha luz, lo más tranquilo posible. Entre 30 a 45 minutos después de la inyección, se lleva al paciente al PET para la adquisición de imágenes. Al adquirir el PET es necesario que el paciente esté inmóvil durante aproximadamente 15-20 minutos, por lo que puede ser necesaria sedación anestésica en caso de niños pequeños. La única contraindicación absoluta del examen es el embarazo.

CAPTACIÓN DE F18-FDG EN EL ENCÉFALO NORMAL Y ANORMAL

La corteza cerebral y los núcleos de la base normales presentan característicamente alta captación de azúcar marcada, de carácter si-

métrico. El cerebelo suele mostrar una captación menor, que puede estar aún más disminuida en pacientes usuarios de medicamentos antiepilépticos. La sustancia blanca y tronco generalmente tienen un metabolismo glucídico bajo, y un área hipercaptante en esta ubicación es siempre patológica.

La corteza cerebral disfuncional presentará menor consumo de glucosa que aquella normal, y en este hecho se basa la utilidad del PET. El foco epileptógeno se verá como un área cortical hipocaptante, con una extensión igual o mayor a la lesión visible en RM, como se ve en la Figura 1. La menor captación de F18-FDG en territorio epileptógeno es un fenómeno dinámico, que puede variar de acuerdo a distintos factores, pudiéndose revertir con adecuado tratamiento o incluso invertir en caso de PET ictales donde la misma lesión hipocaptante interictal puede tornarse hipercaptante (4). Algunos autores han observado un empeoramiento de la alteración metabólica en epilepsias de larga data, con acentuación del hipometabolismo en el área afectada y una mayor positividad del examen en epilepsias crónicas (5).

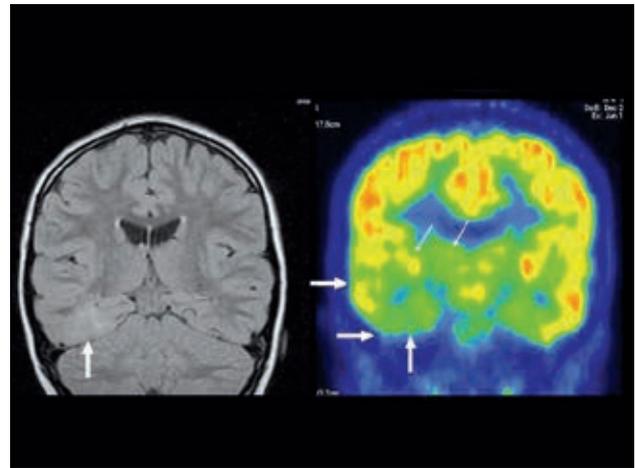


Figura 1. A la izquierda: RM secuencia FLAIR con alteración de la señal de la corteza en la base del lóbulo temporal derecho. A la derecha: PET F18-FDG en el mismo corte con hipometabolismo temporal mesial, basal y lateral, de mayor extensión que en la RM. También se observa menor contraste del tálamo y núcleos de la base derechos (flecha delgada).

Se ha descrito que el PET con F18-FDG puede sobreestimar el tamaño del foco epileptógeno real, mostrando áreas hipometabólicas corticales más allá de la alteración histológica. Esto debe ser considerado cuidadosamente al momento de planear una cirugía resectiva, especialmente en lesiones ubicadas en o cercanas a corteza elocuente. Por otro lado, la resección quirúrgica de estas áreas metabólicamente alteradas que exceden la lesión anatómica, aparentemente parecen determinar un mejor pronóstico post quirúrgico, con mayor cantidad de pacientes libres de crisis (6).

Además de la alteración metabólica cortical, el PET puede mostrar compromiso funcional del tálamo y núcleos de la base ipsilaterales,

como se muestra en las Figura 1. El cerebelo también puede presentar disfunción contralateral al foco cerebral, fácilmente demostrable con PET (Figura 2).

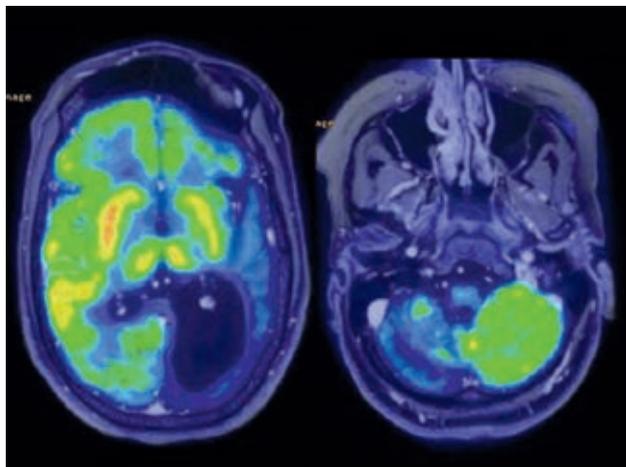


Figura 2. Imágenes de fusión de PET y RM en paciente con epilepsia. A la izquierda: marcada alteración metabólica de hemisferio cerebral izquierdo en correspondencia con atrofia y dilatación ventricular. A la derecha: hipometabolismo severo de hemisferio cerebeloso contralateral.

PET VS SPECT

El estudio funcional con SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) cerebral ha sido ampliamente utilizado en la evaluación preoperatoria de epilepsia refractaria a tratamiento. El SPECT cerebral detecta cambios en la perfusión cerebral, encontrando menor o mayor flujo sanguíneo según se trate de un estudio interictal o ictal, respectivamente. Aunque el SPECT es una técnica de mayor disponibilidad, estudios comparativos interictales han demostrado una clara superioridad del PET en la localización del foco (7). El SPECT interictal por sí solo es poco efectivo en focalizar la alteración (8) y claramente inferior al PET interictal, y sólo debiera ser utilizado para comparación y sustracción con el SPECT ictal (9). Por otro lado, el SPECT realizado en fase ictal sí ha demostrado alto rendimiento en la detección del área epileptógena (10), teniendo como inconveniente principalmente su dificultad técnica de llevar a cabo la inyección del radiofármaco en el momento justo de la crisis. Una tabla comparativa de las distintas técnicas de imagen se muestra en la Tabla 1.

La ventaja del PET sobre el SPECT radica en su elevada resolución espacial y de contraste, la mayor exactitud en la cuantificación de la captación, y su dependencia de factores metabólicos en vez de variaciones en el flujo tisular (11). El PET no depende de la ocurrencia de crisis, y puede ser realizado en pacientes sin actividad ictal. Diversos autores recomiendan el uso del PET en caso que esté disponible (1).

Por otro lado, el SPECT es un examen de amplia trayectoria en el estudio de epilepsia, que en ausencia de PET representa una alternativa válida. Su mayor disponibilidad y menor costo permiten un uso más amplio. Sin embargo, debido a la frecuente necesidad de realizar dos estudios SPECT, uno ictal y otro interictal, para una adecuada cuantificación y sustracción de imágenes, su costo real se acerca bastante al del PET.

EPILEPSIA TEMPORAL VS EXTRATEMPORAL

En la epilepsia temporal el rendimiento de las técnicas de imagen es elevado, con una sensibilidad alta para la RM, PET y SPECT. Particularmente en esclerosis hipocampal la RM presenta una sensibilidad sobre 90%. La concordancia en la ubicación del foco entre PET y RM en epilepsia temporal es alta, y garantiza buenos resultados post quirúrgicos, con un 74-80% de los pacientes libre de crisis (2, 3). Aun cuando la RM suele detectar gran parte de los focos, el PET puede pesquisar un foco temporal contralateral no sospechado. El análisis cuantitativo y semi-cuantitativo de las imágenes del PET, que incluya una comparación con base de datos normales, puede ayudar a diferenciar hipometabolismo bilateral real de variantes normales. Por otro lado, el PET es un gran aporte en caso de RM negativa, ya que permite lateralizar y ubicar el foco en número importante de casos, y con resultados post operatorios similares a aquellos pacientes con RM positiva. Carne et al (3) describió excelentes resultados postquirúrgicos en paciente con PET positivo y RM negativa, con 80% de los pacientes libres de crisis.

En epilepsias extratemporales, la positividad de todos los métodos de imagen disminuye significativamente, especialmente en el caso de la RM. La sensibilidad del PET varía entre 50 a 70% dependiendo de la ubicación cortical (12). Muchas veces el PET es el único método de

TABLA 1. SENSIBILIDAD Y CONCORDANCIA HISTOPATOLÓGICA DE LOS MÉTODOS DE IMAGEN EN EPILEPSIA FOCAL (2)

	LATERALIZACIÓN DEL FOCO (%)			CONCORDANCIA HISTOPATOLÓGICA (%)
	TEMPORAL	EXTRATEMPORAL	TOTAL	
SPECT ictal	83	62	78	73
RM	85	41	77	72
PET	90	64	86	85

imagen positivo, y una concordancia clínica y electroencefalográfica sería suficiente para evaluar la opción quirúrgica (Figura 3). Los resultados postquirúrgicos en estos pacientes con focos extratemporales suelen ser más pobres, lográndose hasta 54% de pacientes libres de crisis (2).

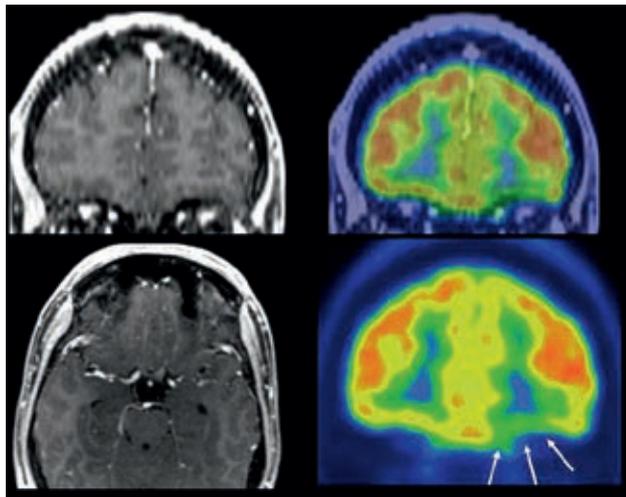


Figura 3. A la izquierda: RM normal (secuencia T1 con gadolinio). A la derecha: Hipometabolismo frontal basal izquierdo (flechas). Una concordancia clínico-eléctrica apoya la cirugía aún con RM normal.

PET "ICTAL"

Por motivos prácticos, el uso del PET en epilepsia se ha restringido a la fase interictal, debido a la dificultosa implementación de estudios ictales en pacientes con crisis poco frecuentes, debido a la corta vida media del F18-FDG. Sin embargo, en pacientes con crisis frecuentes o en estatus epiléptico, el PET ictal sí es posible (7, 10).

La ocurrencia de crisis epiléptica durante la realización de un PET cerebral utilizando F18-FDG ha sido reportada por algunos autores, resultando en un área de mayor metabolismo glucídico que el resto del cerebro, que en la mayoría de los casos coincide parcial o totalmente con el foco clínico-eléctrico (13, 14, 15) (Figura 4). La correlación histopatológica de estos focos hipermetabólicos, que corresponden generalmente a displasias corticales, y los excelentes resultados postquirúrgicos apoyan la utilidad clínica del PET ictal, especialmente en localización extratemporal (14).

Debido a que la profunda alteración metabólica cerebral ocasionada por una crisis se puede extender hasta 24 horas después de finalizada ésta la opción de inyección oportuna de F18-FDG mostraría márgenes más laxos que para medir los cambios de perfusión visibles con el SPECT (16). Sin embargo, es posible que la positividad del PET aumente significativamente en casos en que la crisis ocurra durante la fase de captación temprana de F18-FDG, es decir durante los 15 primeros minutos post inyección.

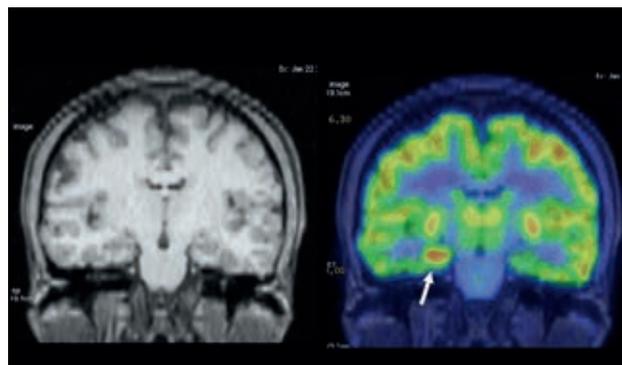


Figura 4. A la izquierda: RM en secuencia T1 con leve alteración de señal en hipocampo derecho. A la derecha: PET "ictal" realizado en paciente con frecuentes crisis epilépticas que muestra foco hipermetabólico en hipocampo derecho, que fue resecado con resultado de displasia cortical tipo IIB. Sin crisis a los 3 años de seguimiento.

PET CON OTROS RADIOFÁRMACOS:

Existen numerosos radiofármacos para PET distintos al F18-FDG que han sido investigados y que podrían tener utilidad en epilepsia, aunque sólo la glucosa marcada parece utilizarse regularmente en el ámbito clínico. Estudios dirigidos a los receptores de benzodiazepinas utilizando C11-flumazenil, han demostrado un promedio de 30% de disminución de receptores activos en el foco epileptógeno temporal en pacientes con RM normal, con un área afectada coincidente aunque más circunscrita que la detectada con F18-FDG (17). De manera similar se ha probado significativa menor unión a receptores de serotonina en epilepsia temporal utilizando PET con 5-HT1A (S), lo que puede ser debido a menor densidad de receptores y/o disminución de su afinidad en el área epileptógena. La discordancia entre los estudios específicos de receptores con PET y la anatomía patológica respecto a la severidad y extensión del daño tisular, sugieren que la explicación de la alteración metabólica o fisiológica va mucho más allá de la simple pérdida neuronal (17, 18).

Otro radiofármaco interesante parece ser el alpha[11C]methyl-L tryptophano, con elevada especificidad en la detección de malformaciones del desarrollo cortical, aunque de modesta sensibilidad (19). En esclerosis tuberosa es útil en la detección de la lesión cortico-subcortical epileptógena, la que suele presentar mayor captación que las no epileptógenas.

CONCLUSIÓN

El PET F18-FDG es de gran utilidad en el estudio de epilepsia focal, y forma parte del estudio habitual que se debería realizar en estos pacientes, aumentando la sensibilidad en la detección de focos epileptógenos temporales y especialmente extratemporales. Un PET positivo concordante con los hallazgos electro-clínicos hacen posible la opción quirúrgica, aún con RM negativa. Es posible que el uso del PET en epilepsia siga aumentando debido a la cada vez mayor disponibilidad del método y su consiguiente menor costo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otsuki T. Neuroimaging and presurgical evaluation of symptomatic epilepsies. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004;58:513–515.
2. Won HJ, Chang K-H, Cheon J-E, Kim HD, Lee DS, Han MH et al. Comparison of MR Imaging with PET and Ictal SPECT in 118 Patients with Intractable Epilepsy. *Am J Neuroradiol* 1999;20:593–599.
3. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004;127:2276–2285.
4. Baumgartner C and Lehner-Baumgartner E. The functional deficit zone: general principles. In: *Textbook of Epilepsy surgery*. Luders HO, editor. London, UK: Informa Healthcare, 2008:781-791.
5. Gaillard WD, Weinstein S, Conry J, Peral PL, Fazilat S, Fazilat S. Prognosis of children with partial epilepsy: MRI and serial 18FDG-PET. *Neurology* 2007;68:655–65.
6. Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, Desmond PM, Kilpatrick C, Kaye AH et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. *Brain* 2007;130:548–560.
7. Newberg AB, Alavi A. PET in seizure disorders. *Radiol Clin N Am* 2005;43:79-92.
8. Lee DS, Lee SK, Chung J-K, Kim HJ, Lee MC, Koh C-S. Predictive values of F-18-FDG PET and ictal SPECT to find epileptogenic zones in cryptogenic neocortical epilepsies. *J Nucl Med* 1997; 38: 272.
9. Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W. Neuronuclear Assessment of Patients With Epilepsy. *Seminars in Nuclear Medicine* 2008;38: 227-239.
10. Elson L. Role of Neuroimaging in the Management of Seizure Disorders. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1251-1264.
11. Kuhl D, Engel J, Phelps M, Selin C. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18FDG and 13NH3. *Ann Neurol* 1980;8:348-60.
12. O'Brien TJ, Hicks RJ, Ware R, Binns DS, Murphy M, Cook MJ. The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal-based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy. *J Nucl Med* 2001;42:1158-65.
13. Meltzer CC, Adelson PD, Brenner RP, Crumrine PK, Cott AV, Schiff DP et al. Planned Ictal FDG PET Imaging for Localization of Extratemporal Epileptic Foci. *Epilepsia* 2000;41:193-200.
14. Ladrón de Guevara D, Marca S, Kuester G, Rios L, Solari F, Galvez M et al. "Ictal" PET F18-FDG in refractory focal epilepsy: report of 6 cases with surgically removed cortical hypermetabolic lesions, with histopathological correlation and follow-up. *European Journal of Neurology* 2012;19 (Suppl. 1): 239.
15. Kuester G, Marca S, Ladrón de Guevara D, Rios L, Solari F, Gejman R et al. Ictal PET findings in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl. 5):62-63.
16. Leiderman DB, Albert P, Balish M, Bromfield E, Theodore WH. The Dynamics of Metabolic Change Following Seizures as Measured by Positron Emission Tomography With Fludeoxyglucose F-18. *Arch Neurol*. 1994;51(9):932-936.
17. Ryvlin P, Bouvard S, La Bars D, De Lamérie G, Grégoire MC, Kahane P et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus (F18)fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998;121:2067-2081.
18. Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG et al. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60:749-756.
19. Wakamoto H, Chugani DC, Juhász C, Muzik O, Kupsky WJ, Chugani HT. Alpha-Methyl-L-Tryptophan Positron Emission Tomography in Epilepsy With Cortical Developmental Malformations. *Pediatr Neurol* 2008;39:181-188.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

LYRICA®

PREGABALINA

Bienvenido a la calma

UNA NUEVA PRESENTACIÓN PARA LOS PACIENTES QUE LO REQUIERAN



Adapte el tratamiento a las necesidades de su paciente



TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LOS PACIENTES CON EPILEPSIA

PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN PATIENTS WITH EPILEPSY

DRA. VANIA KRAUSKOPF P. (1) , DRA. FLORA DE LA BARRA M. (1)

1. Departamento de Psiquiatría. Clínica Las Condes.

Email: vkrauskopf@clc.cl

RESUMEN

La alta prevalencia de psicopatología en pacientes con epilepsia interfiere en el desarrollo, evolución y manejo de la enfermedad, tratamiento farmacológico y psicosocial de los pacientes y sus familias. El presente artículo presenta la comorbilidad más frecuente en niños, adolescentes y adultos con epilepsia, y aporta orientaciones para su manejo.

Palabras clave: Epilepsia, psicopatología, comorbilidad psiquiátrica.

SUMMARY

The high prevalence rates of psychopathology in patients with epilepsy interfere in development, outcome and treatment of patients and their families. This article reviews psychiatric comorbidity in children , adolescents and adults with epilepsy and outlines therapeutic orientation.

Key words: Epilepsy, psychopathology, psychiatric comorbidity.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, en las primeras descripciones de la enfermedad epiléptica se asocia esta a alteraciones de conducta, del pensamiento y del humor. En Grecia (a.C) fue denominada la enfermedad sagrada, entendiendo a las crisis como actos divinos o de castigo desde los dioses hacia los hombres. Hipócrates (460-377 a.C) es el primero que plantea la epilepsia como

enfermedad natural y la relaciona con la melancolía. En los niños, las dificultades asociadas a la epilepsia afectan las habilidades para seguir los trayectos de su desarrollo emocional y social. La corteza pre-frontal es la última en madurar y por lo tanto, especialmente vulnerable al daño ambiental y físico. Puede producir un impacto directo sobre las funciones ejecutivas, en los procesos inhibitorios importantes para dominar tareas, desatención e hiperactividad. También pueden ocurrir efectos de la epilepsia sobre las experiencias vitales y la capacidad de afrontarlas (1-3). La evaluación de la psicopatología en niños y adolescentes con epilepsia presenta un gran desafío a los investigadores, quienes deben tomar en cuenta a diversos informantes, el efecto de las crisis y de los medicamentos antiepilépticos (AE) al aplicar los criterios diagnósticos.

En este artículo se revisarán los trastornos psiquiátricos que se presentan con mayor frecuencia asociados a la epilepsia en las diferentes etapas del desarrollo.

PREVALENCIA DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN PERSONAS CON EPILEPSIA

Diversas publicaciones señalan una alta frecuencia de psicopatología y una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia que en la población general (4) siendo la depresión el trastorno más frecuente con una prevalencia estimada según diferentes estudios entre un 20% en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y un 62% en pacientes con crisis parciales complejas resistentes al tratamiento (5, 6) seguida por los trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos y Trastornos por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

El estudio pionero de Rutter y Yule en 1970 encontró 28,6% de trastornos psiquiátricos en niños con "epilepsia no complicada" y 58,3% en "epilepsia complicada", comparados con 6,3% en la población general (7). Desde entonces, se han realizado muchos estudios, utilizando medidas dimensionales de psicopatología y entrevistas psiquiátricas. Una revisión de las publicaciones entre 1980 y 2011 identificó 14 estudios efectuados en población general. Las tasas promedio de trastornos psiquiátricos fue alrededor del 30% en epilepsia no complicada y 50% en la complicada (8). Otro meta-análisis de estudios publicados entre 1996-2007 en niños y adolescentes de 0-18 años con epilepsia mostró entre 37-77% de psicopatología asociada. Este riesgo aumentado de psicopatología ocurre en niños con epilepsia de variada etiología, de diverso tipo y con todos los niveles intelectuales (9). La alta prevalencia de problemas de salud mental en niños con epilepsia no ha cambiado en los últimos 30 años, a pesar del notorio progreso en diagnóstico precoz, tratamiento efectivo y evolución favorables a largo plazo de las crisis. En los estudios comunitarios, los problemas de salud mental más frecuentes son los internalizados (angustia y depresión) y problemas atencionales. Los estudios de adultos que tuvieron epilepsia de comienzo en la niñez, cuyas crisis habían remitido y ya no tomaban medicamentos antiepilépticos, muestran niveles más bajos de educación, matrimonio, empleo y fertilidad.

La prevalencia es más alta que en niños portadores de otras enfermedades crónicas (16-77% comparado con 11% en niños con diabetes). La epilepsia tiene características especiales que la hacen más angustiante: es una experiencia repetitiva, impredecible y está acompañada de miedo y pérdida de control.

Aparentemente, los Trastornos Psiquiátricos están sub-diagnosticados y sub-tratados en niños con epilepsia. Ott reportó que, a pesar que 60% de los niños con epilepsia tienen trastornos psiquiátricos, casi 2/3 de ellos no recibían ningún tipo de tratamiento para esas comorbilidades (10).

Existen asociaciones significativas entre epilepsia y T. de déficit Atencional/hiperactividad (TDAH), T. Depresivos y T. de Ansiedad. Hay riesgo aumentado de T. del espectro autista, asociados a discapacidad intelectual pero no está clara la prevalencia, ya que los investigadores no utilizaron instrumentos específicos para diagnosticarlos. También se ha señalado alta prevalencia de agresividad, psicosis y conducta suicida en adolescentes. En 1/3 de los casos, se ha identificado psicopatología 6 meses antes del inicio de las crisis, por lo cual la asociación es bidireccional (11-13).

Se han encontrado alteraciones sutiles cognitivas y conductuales incluso en casos de epilepsia benigna rolándica con espigas centrotemporales, especialmente si tienen espigas nocturnas.

FACTORES ASOCIADOS A LA PSICOPATOLOGÍA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON EPILEPSIA

Algunos autores encuentran mayor prevalencia en hombres, y otros igual en ambos géneros. La edad del niño al comenzar la epilepsia in-

fluye: si comienza antes de los 5 años, tiene peor pronóstico cognitivo, mientras que el comienzo adolescente conlleva peor pronóstico psiquiátrico. Se han encontrado asociaciones con diversas variables demográficas como nivel socioeconómico bajo, menor nivel educacional de los padres y disfunción familiar.

Varios factores de la epilepsia misma determinan la magnitud de complicaciones psiquiátricas: su gravedad, refractariedad al tratamiento, retardo mental y problemas cognitivos asociados, tipo de crisis y los efectos de los medicamentos antiepilépticos.

Se ha comprobado que las alteraciones cognitivas, de lenguaje y rendimiento escolar, están relacionadas con problemas externalizados (trastornos disruptivos) y malas relaciones con otros niños.

Los problemas propios de la adolescencia contribuyen a través de la restricción de la autonomía, falta de adherencia al tratamiento, ocultamiento de las crisis para poder conducir, entre otros.

Existe evidencia que factores no asociados a la epilepsia juegan un rol importante en los problemas de salud mental. Se observa consistentemente una relación entre psicopatología, funcionamiento familiar y calidad de vida relacionada con la salud.

Los factores familiares tienen un impacto perdurable sobre los problemas conductuales del niño a lo largo del curso de la epilepsia. Los factores familiares específicos que se relacionan con psicopatología son: la capacidad de organizar el ambiente familiar, adaptación familiar a la enfermedad, estilo parental sobre-controlador, relación padre-hijo y depresión materna. El continuo estrés y las complejas demandas de cuidar a un niño con epilepsia pueden empeorar las relaciones familiares y las habilidades parentales.

La calidad de vida relacionada con la salud (autopercepción de bienestar) de los niños con epilepsia es inferior que en controles normales y en niños con otras enfermedades crónicas. Influyen diversas reacciones sociales frente a la enfermedad, como falta de apoyo, estigmatización por familiares, pares, colegio, programa escolar inadecuado, expectativas no realistas del colegio y familia y abuso físico o sexual. Pueden llevar a evitación de actividades apropiadas para la edad y baja autoestima. Se agrega el estrés médico derivado de hospitalizaciones y procedimientos (14,15).

DEPRESIÓN EN ADULTOS CON EPILEPSIA

La depresión es el trastorno psiquiátrico que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con epilepsia. Puede tener un origen multifactorial: cierta vulnerabilidad genética, reacción al diagnóstico, pronóstico y evolución de la epilepsia, reacción a los problemas sociolaborales o familiares asociados a la epilepsia, por efecto de algunos fármacos antiepilépticos.

Se estima que el riesgo suicida es entre cinco a diez veces mayor en los pacientes con epilepsia que en la población general (16, 17), el suicidio consumado tiene una mayor prevalencia en pacientes con depresión interictal (18).

Puede ser clasificada según su relación temporal con las crisis epilépticas (Tabla 1):

- A continuación de las crisis
- Durante las crisis
- Preceder a las crisis
- No tener relación temporal con las crisis

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA DEPRESIÓN EN LA EPILEPSIA

DEPRESIÓN ICTAL
<ul style="list-style-type: none"> • Aura • Crisis parcial
DEPRESIÓN PERIICTAL
<ul style="list-style-type: none"> • Preictal • Postictal
DEPRESIÓN INTERICTAL
<ul style="list-style-type: none"> • Reactivas • Distimias breves • Distimias prolongadas
DEPRESIONES FORMANDO PARTE DE UNA PSICOSIS
<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis con alteración de la conciencia • Psicosis con lucidez de la conciencia

Ivanovic Zuvic, F. 2010 (19)

Depresión Ictal ha sido descrita como la más común en pacientes con epilepsia parcial del lóbulo temporal. También se ha descrito seguida de alteración de conciencia en crisis parciales simples que evolucionan a complejas. Generalmente los síntomas aparecen en forma brusca. Son breves y estereotipados. Los síntomas más frecuentes son ideas de culpabilidad, disminución de la capacidad de disfrutar o anhedonia e ideas suicidas, siendo este último en ocasiones consumado en un acto impulsivo durante las crisis.

Depresión Pre Ictal, se ha descrito ánimo disfórico e irritabilidad con mayor frecuencia 72 horas antes de las crisis, pudiendo aparecer incluso horas previas a las crisis y suelen remitir una vez aparecida.

Depresión Post Ictal, presentan duración variable posterior a las crisis asociado a síntomas vegetativos, ansiedad e ideas suicidas. Se asocia a pacientes con epilepsia parcial simple refractaria a tratamiento y epilepsia parcial con focos frontal y temporal.

Depresión Inter Ictal, es la presentación más habitual en pacientes con epilepsia. Aparece como sintomatología depresiva con un curso crónico, similar al trastorno distímico e intermitente (días u horas) interrumpido por períodos asintomáticos. En algunos casos los síntomas depresivos se presentan de igual forma que en pacientes sin epilepsia y en un porcentaje no menor de pacientes los síntomas son atípicos y no cumplen todos criterios DSM IV para depresión ni para trastorno distímico por el curso interrumpido de los síntomas.

Existe una variación en la presentación de síntomas entre las depresiones "endógenas" y las depresiones asociadas a la epilepsia que se señalan en la siguiente tabla 2.

TABLA 2. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE DEPRESIÓN ENDÓGENA Y DEPRESIÓN EN LA EPILEPSIA

DEPRESIÓN ENDÓGENA	DEPRESIÓN EN EPILEPSIA
Presencia de patrón estacional	Ausencia de patrón estacional
Antecedentes hereditarios	Ausencia de herencia
Ritmo diario, mejoría vespertina	Fluctuaciones de los síntomas
Síntomas permanentes, estables	Síntomas intermitentes, variables
Menor egodistonia de los síntomas	Mayor egodistonia de los síntomas
Tristeza Vital	Pena, llanto, desinterés, apatía
Ideas de Culpa, ruina	Menos frecuentes
Mayor inhibición, permanente	Menor inhibición, fluctuante
Ansiedad presente	Mayor ansiedad
Somatizaciones	Molestias somáticas variables
Menor importancia de factores ambientales	Mayor reactividad al ambiente
Alteraciones del sueño constantes	Alteraciones del sueño variables
Menor irritabilidad, impulsividad	Mayor irritabilidad, impulsividad
Personalidad característica (tipus melancholicus)	Personalidad epileptoide
No hay compromiso de conciencia	Puede haberlo con crisis epilépticas
Ausencia de crisis epiléptica	Alternancia o disminución de las crisis

Ivanovic Zuvic, F. 2010 (19)

Tratamiento

Deben considerarse tanto las variables psicosociales como las del cuadro anímico para establecer el tratamiento que debe incluir manejo multidisciplinario, farmacológico, psicoterapéutico y psicoeducación al paciente y familia. Es importante considerar diferentes aspectos en la elección del antidepresivo: efecto sobre el umbral convulsivante, origen de la depresión (más endógena o más psicosocial reactiva), interacciones con fármacos antiepilépticos.

ANSIEDAD EN ADULTOS CON EPILEPSIA

Los pacientes portadores de epilepsia presentarían niveles más altos de ansiedad basal que la población general y esto se ha asociado a la estigmatización que tiene la epilepsia, a las vivencias asociadas a la enfermedad (mayor expectación ansiosa, inseguridad causada por la enfermedad). El único dato que se correlaciona con el grado de ansiedad es la edad

de inicio de la epilepsia, en la cual a menor edad de presentación menor ansiedad (20). Tratamiento: se sugiere manejo psicoterapéutico cognitivo conductual y uso de Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS) o ansiolíticos.

PSICOSIS EN ADULTOS CON EPILEPSIA

Las psicosis epilépticas tienen una prevalencia del 8% en pacientes con epilepsia (21) que asciende a un 10% en pacientes con crisis del lóbulo temporal. Se clasifican en relación con las crisis epilépticas la que se muestra en la siguiente tabla 3:

TABLA 3. PSICOSIS EN EPILEPSIA	
I - ESTADOS PSICÓTICOS CON ALTERACIÓN DE CONCIENCIA	
1-Psicosis Postictales	
2-Psicosis ictales	
	a- Estatus de ausencias
	b- Estatus de crisis parciales complejas
II - ESTADOS PSICÓTICOS SIN ALTERACIÓN DE CONCIENCIA	
1-Psicosis episódicas	
	a- Estados maníacos o depresivos
	b- Psicosis alternantes
2-Psicosis crónicas	
	a- Psicosis paranoides
	b- Psicosis esquizomorfa
III - ESTADOS PSICÓTICOS NO CLASIFICABLES	

Ivanovic Zuvic, F. 2010 (19)

1-Psicosis Postictales: Cuadro psicótico de corta duración, días a semanas, que aparece en relación a crisis focales con generalización secundaria o crisis generalizadas. Se presentan con alteración de conciencia y alteraciones conductuales. Su inicio es brusco.

2-Psicosis Ictal: Expresión clínica de una crisis parcial. Es necesario EEG alterado que demuestre actividad comicial. Se dividen en:
Estatus de ausencia: crisis continuas con una duración mayor a 30 minutos o sin recuperación de conciencia entre cada episodio. Se asocia a automatismos, los que se relacionan habitualmente con crisis del lóbulo temporal (19).
Estatus de crisis parciales complejas: se presenta habitualmente como combinación de automatismos motores, crisis parciales complejas y estados de alteración de conciencia fluctuantes.

3-Psicosis Interictales: La mayoría se asocia a crisis focales y su duración es de semanas o meses. Habitualmente sin alteración de conciencia que puede cursar con episodios de compromiso de conciencia. Pueden cursar con o sin normalización del EEG.

Tratamiento: evaluar la necesidad de hospitalización. Manejo adecuado con neurolépticos considerando sus efectos sobre el umbral convulsivante, uso de benzodiazepinas y fármacos antiepilépticos.

PSEUDOCRISIS O CRISIS NO EPILÉPTICAS PSICÓGENAS

La Histeroepilepsia hoy llamada pseudocrisis o crisis no epilépticas psicógenas (CNEP) fueron descritas en sus inicios por Charcot (1885) y posteriormente por Rabé (1966) y Seelbach (1966). Son episodios paroxísticos en la conducta con alteraciones conductuales que aparentan ser crisis epilépticas, pero sin una causa orgánica. Un factor determinante para su diagnóstico es el EEG sin alteraciones. Entre un 17 a un 30% de los pacientes atendidos por epilepsia refractaria al tratamiento antiepiléptico en hospitales terciarios corresponderían a CNEP (22, 23).

Las pseudocrisis se observan en: Pacientes con trastornos de personalidad sin epilepsia en las que las crisis son comprendidas desde lo psíquico. Pacientes epilépticos con un trastorno de personalidad independiente de la epilepsia y en el cual las crisis psicógenas y las crisis epilépticas se alternan. Clasificación de Crisis no epilépticas psicógenas CNEP (24) CNEP post traumáticas, pueden verse en pacientes por exposición aguda o crónica a experiencias traumáticas.

CNEP adaptativas, se observan en pacientes con dificultades en la capacidad de afrontar durante su desarrollo psicosocial individual.

Existe una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con CNEP. Los trastornos del ánimo se asocian hasta en un 64%, el trastorno por estrés postraumático en un 49%, los trastornos de ansiedad en un 47% y el abuso de sustancias en un 42%.

Los trastornos de personalidad se presentan entre un 30% y un 50% en los pacientes con pseudocrisis, siendo los más frecuentes el trastorno de personalidad limítrofe y el trastorno histriónico de la personalidad (25). Se asocia además en estos pacientes antecedentes de eventos traumáticos durante su infancia o adolescencia mayor que en la población general, en rangos que van desde un 44% a un 84%. Son más frecuentes en mujeres y la edad de inicio es entre la segunda y tercera década de vida (25, 26).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE CRISIS EPILÉPTICAS Y PSEUDOCRISIS O CNEP (TABLA 4)

Frente a un(a) paciente con crisis largas, con un patrón incongruente sin confusión post ictal y con antecedentes de eventos traumáticos o disociativos: pensar en CNEP. El diagnóstico definitivo se hace mediante un video EEG, con un registro electroencefalográfico normal durante las crisis.

Tratamiento

Una vez diagnosticadas la CNEP debe ser transmitido al paciente y su familia la ausencia del diagnóstico de epilepsia e identificar la causa psiquiátrica y alteraciones psicopatológicas que las originan. Debe suprimirse lentamente el tratamiento antiepiléptico e iniciar tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico.

TRASTORNO DE DÉFICIT ATENCIONAL EN NIÑOS CON EPILEPSIA (TDAH)

Los estudios comunitarios demuestran que la prevalencia de TDAH antes de presentar la primera crisis es 2.5 veces mayor que en niños sin epilepsia. En muestras clínicas de epilepsia sin otra patología neurológica

gica, se ha encontrado prevalencias de TDAH de 42% en adolescentes y 58% en niños. Los niños con epilepsia y TDAH tienen más problemas cognitivos, tendencia a comienzo más temprano de la epilepsia, mayor frecuencia de crisis, de status y epilepsia refractaria.

Varios estudios han comparado niños con TDAH primario y niños con epilepsia más TDAH. El TDAH primario es más frecuentes en niños que niñas y predomina el subtipo combinado. Los niños con epilepsia y TDAH presentan mayor frecuencia del Subtipo inatento e igual prevalencia en ambos géneros. En la resonancia nuclear magnética, los niños con TDAH primario muestran atrofia cerebral, especialmente prefrontal, del vermis cerebeloso, cuerpo calloso y núcleo caudado. En las imágenes funcionales se observa disrupción de los circuitos Fronto-estriatal y fronto-parietal. En cambio, en los niños con epilepsia y TDAH, se encuentra aumento de la sustancia gris frontal en regiones sensoriomotoras, motora suplementaria, y prefrontal, además de disminución del volumen total del tallo cerebral (27-29).

Un estudio de niños en un centro terciario con epilepsia grave concluye que la presencia de TDAH del subtipo combinado puede ser un marcador de gravedad o de disfunción cerebral grave, ya que se asocia a una edad más temprana de comienzo de la epilepsia, refractariedad de la misma y peor calidad de vida (30). La prevalencia de TDAH es significativamente más alta en niños con discapacidad intelectual que en niños con CI Normal. Respecto a la etiopatogenia del TDAH en la epilepsia, se postula que pueden compartir una vía subyacente común y comprometer múltiples áreas del SNC, probablemente el sistema nor-adrenérgico central. Se trataría

de una comorbilidad sucesiva en que el TDAH-inatento sería secundario a la alteración del sistema nervioso central por la epilepsia. Por lo tanto, requiere optimización del tratamiento anti epiléptico. En cambio, los niños con Epilepsia y TDAH del subtipo Hiperactivo/Impulsivo tendrían una verdadera comorbilidad, por lo cual requieren una combinación de anti epilépticos y estimulantes. Se postula que diversas interacciones genético/ambientales llevarían a una cascada de cambios transcripcionales que afectan la plasticidad, apoptosis y neurogénesis, las que alteran la conducta y cognición previo a la aparición de las crisis. En un tercer grupo, existiría una relación causal directa, mediante la cual las crisis o descargas subclínicas pueden agravar el TDAH. Por otra parte, los fármacos anti epilépticos (FAE) pueden inducir TDAH. Esto ha sido reportado para Fenobarbital, Benzodiazepinas, Topiramato, Tiagabina y Zonisamida.

El tratamiento del TDAH en niños con epilepsia presenta complejidades. No hay estudios doble ciego, los niños con epilepsia son excluidos en los estudios de eficacia del tratamiento para el TDAH y los niños con epilepsia refractaria son excluidos de los estudios de tratamiento del TDAH en niños con epilepsia. Se observa que 70% de los niños responde al metilfenidato (MF). No hay evidencia que MF agrave o induzca epilepsia. Sin embargo, puede causar privación de sueño, que a su vez puede bajar el umbral convulsivante. El MF reduce los niveles plasmáticos de fenobarbital, primidona, fenitoína y etosuximida. Otros estudios señalan que no está probado si MF baja o no el umbral convulsivo en presencia de epilepsia activa. Se requieren estudios en niños con crisis frecuentes para asegurar la seguridad del MF. Respecto a la atomoxetina (ATX), existe un estudio en que no aumenta riesgo de crisis y otro en que las aumenta.

TABLA 4. ASPECTOS CLÍNICOS DIFERENCIALES ENTRE CRISIS EPILÉPTICAS Y CRISIS NO EPILÉPTICAS PSICÓGENAS (CNEP)

CARACTERÍSTICA	CNEP	CRISIS EPILÉPTICA
Estereotipia Crisis	Puede ser variable	Normalmente estereotipada
Duración	Puede ser prolongada	Breve
Variación Diurna	De día	Nocturna o Diurna
Daños Físicos	Raros	Pueden Suceder en crisis TC
Mordedura Lengua	Rara	Pueden Suceder en crisis TC
Incontinencia Urinaria	Rara	Habitual
Actividad Motora	Prolongada, Incoordinada	Automatismos o crisis TC coordinadas
Cianosis	No	Frecuente
Confusión Postictal	Rara	Frecuente
Signos NRL Alteración Reflejos	No	Frecuente
Relación Cambios Medicación	No relación	Usualmente relacionada
EEG Interictal	Normal	Frecuentemente alterado
EEG Ictal	Normal	Alterado
Presencia Ganancia 2ª	Común	Rara
Alteraciones Psiquiátricas	Comunes	Raras

TC: Crisis Tónico-Clónicas; NRL: Neurológico; EEG: Electroencefalograma. Sanchez Gonzalez R, 2011 (22).

Se han entregado las siguientes recomendaciones para mejorar los síntomas atencionales en niños con epilepsia:

- Mejorar el control de las crisis.
- Disminuir la politerapia.
- Cambiar a Fármacos Anti Epilepticos (FAE) con menor potencial de efectos secundarios conductuales y cognitivos.
- Prescribir MF, salvo en niños con crisis activas o EEG anormal sin tratamiento AE.

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA/REGRESIÓN DEL DESARROLLO ASOCIADOS A EPILEPSIA

Síndrome de West: 28% de los niños diagnosticados con este síndrome presentan autismo e hiperactividad. 13% de los que tienen espasmos criptogenéticos y 58% secundarios a esclerosis tuberosa permanecen con autismo. En algunos casos, la remoción quirúrgica del área cerebral anormal o el control con vigabatrina favorece una normalización del desarrollo. El Trastorno desintegrativo de la infancia se manifiesta por una marcada regresión cognitiva, del lenguaje y socialización después de 2-3 años de desarrollo normal, en su evolución sigue un curso de autismo. El Trastorno de Rett es una enfermedad progresiva ligada al cromosoma X, que afecta casi exclusivamente a mujeres. Después de presentar un desarrollo normal hasta los seis meses ocurre una detención de crecimiento del cráneo, pérdida de adquisición de habilidades del desarrollo, movimientos propositivos de las manos, cifosis, epilepsia y retardo mental severo. La mayoría tiene una mutación del gen MECP2.

Los niños con Síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica severa de la infancia presentan una regresión del desarrollo asociada a hiperactividad y "relaciones interpersonales de tipo psicótico", algunos típicamente autistas. Algunos de los niños con Síndrome de Lennox-Gastaut presentan autismo, otros un S. frontal.

Los problemas cognitivos y conductuales pueden surgir de la epilepsia misma, especialmente las ausencias atípicas, el daño cerebral, los efectos estigmatizantes de tener que usar casco y los efectos de polifarmacia, especialmente las benzodiazepinas, y el fenómeno de liberación de las crisis que hace surgir la conducta alterada.

El **Síndrome de Landau Klefner** de afasia epiléptica adquirida presenta pérdida de lenguaje asociado a alteración EEG o epilepsia, manteniendo un nivel CI no verbal normal. Las revisiones muestran que hasta el 83% de los casos cumplen los criterios diagnósticos para el diagnóstico para autismo o características autistas, 72% T. hipercinético, y prevalencia alta de depresión, agresividad y conductas psicóticas. Deonna y cols. han publicado trabajos sobre el S. De Landau-Klefner y status epiléptico de ondas lentas del sueño (ESES) o espigas-ondas continuas del sueño lento (SSWS) y han mostrado una serie de problemas psiquiátricos, incluyendo autismo y S. frontal.

Los **Trastornos del Espectro Autista sin un trastorno neurológico evidenciable** presentan epilepsia en un 30% de los casos. Esta comorbilidad está asociado a CI más bajo, menor rango de conductas adaptativas, más problemas emocionales y mayor uso de medicamentos

psicotrópicos. El comienzo de la epilepsia en niños con autismo ocurre en la adolescencia tardía o adultez temprana (31).

Algunos niños con descargas epileptiformes frecuentes pueden presentar características autísticas marcadas, que se resuelven en muchos casos con tratamiento medicamentoso o quirúrgico de la epilepsia. En esos casos, las características autistas son resultado directo de las descargas epileptiformes y son potencialmente reversibles. Esto se observa en forma dramática en niños que están aislados en su mundo y no se conectan por estar en status epiléptico no convulsivo. Algunos adolescentes que han tenido descargas epileptiformes frecuentes en la infancia, continúan presentando marcadas características autistas a pesar de no tener mas descargas (32).

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El consenso internacional para el tratamiento de las condiciones neuropsiquiátricas asociadas a la epilepsia desarrolló pautas basadas en la evidencia y en la práctica clínica para el manejo de estos trastornos. Señaló varias áreas prioritarias, una de las cuales fue los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes con epilepsia.

Señalan que el enfoque de atención debe ser colaborativo y efectuado por un equipo multi-profesional, junto con la familia y la escuela. Se debe trabajar en diferentes áreas: funcionamiento cognitivo, ajuste psicosocial y manejo psiquiátrico. El enfoque multifactorial de tratamiento considera la edad del paciente, el tipo de crisis, el riesgo de recurrencia, potencial de daño, las implicancias psicosociales, otros factores predisponentes médicos, los efectos del tratamiento (toxicidad, costo), correlatos cognitivos y bienestar emocional.

Recomienda como primer paso revisar el tratamiento antiepiléptico.

Después efectuar tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos específicos si fuera necesario.

La psicoterapia debe tener como objetivos: promover la resiliencia, adaptación a la enfermedad y continuación del desarrollo. Mejorar la adherencia, la comprensión de la enfermedad, reducción de síntomas psiquiátricos, aumentar las destrezas de toma de decisiones, la independencia y el enfrentamiento de problemas. Diversas modalidades de psicoterapia son eficientes: individual, entrenamiento padres y de Grupo. Entre las terapias específicas recomendadas predominan las de orientación cognitivo-conductual (33).

CONCLUSIONES

La asociación entre una mayor prevalencia de psicopatología en pacientes epilépticos en comparación a la población general podría deberse a varios factores.

Entre esos factores están las anomalías del neurodesarrollo, la teoría del *kindling* o encendido, cambios estructurales en el desarrollo neuronal y alteraciones en la reorganización sináptica (20). También deben consi-

derarse como origen de la psicopatología que esta se deba a una consecuencia directa de la enfermedad, tratamiento antiepiléptico o cirugía de la epilepsia (26), pasando también por la repercusión y deterioro psicosocial y laboral de la enfermedad.

Es importante tanto en pacientes niños y adolescentes, como en los

adultos portadores de epilepsia, considerar la alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica para poder hacer una pesquisa temprana e iniciar un tratamiento multidisciplinario que incorpore las variables psicosociales y biológicas tanto para el paciente como para su familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bujoreanu S, Ibeziako P, DeMaso D. Psychiatric Concerns in Pediatric Epilepsy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*; 2010; 19:2, 371-386.
2. Cornaggia C, Beghi M, Provenzi M & Beghi E. Correlation between Cognition and Behavior in Epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47(Suppl. 2):34-39.
3. Hamiwka L.D & Wirrell E.C. Comorbidities in Pediatric Epilepsy: Beyond Just Treating the Seizures. *J Child Neurol* 2009 24: 734
4. Standage K, Fenton G. Psychiatric symptoms profiles of patients with epilepsy: a controlled investigation. *Psychol Med* 1975;5:152-60
5. Hermann BP, Sidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 2): S31-41
6. Kanner AM, Rivas -Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53 (Suppl 2): S26-32
7. Rutter M, Graham P, Yule W. A neuropsychiatric study in childhood. Philadelphia: JB Lippincott; 1970.
8. Reilly C, Kent E & Neville B. Review: Psychopathology in childhood epilepsy. *Child & Adolescent Mental Health* 2013; 18:2, 65-75.
9. Plioplys S, Dunn D & Caplan R. 10-Year Research Update Review: Psychiatric Problems in Children With Epilepsy. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 46:11, 1389-1402.
10. Ott D, Siddarth P, Koh S, Tournay A, Shields D & Caplan R. Behavioral Disorders in Pediatric Epilepsy: Unmet psychiatric Need. *Epilepsia* 2003; 44:4; 591-597.
11. Dunn D, Austin J & Perkins S. Prevalence of Psychopathology in Childhood Epilepsy: Categorical and Dimensional Measures. *Dev Med Child Neurol*. 2009 May; 51(5): 364-372.
12. Gail S. Bella and Josemir W. Sander. Suicide and epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2009, 22:174-178.
13. Franks R. Psychiatric issues of childhood seizure disorders. *Child Adolesc. Psychiatric Clin N Am*. 2003; 12; 551-565.
14. Rodenburg R, Meijer AM, Dekovic M & Aldenkamp A. Family Predictors of Psychopathology in Children with Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:3, 601-614.
15. Turky A, Beavis JM, Thapar AK & Kerr MP. Psychopathology in children and adolescents with epilepsy: an investigation of predictive variables. *Epilepsy Behav.* 2008; 12:1, 136-44.
16. Kanner A. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry* 2003;54 (3):388-398
17. Méndez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. *Arch Neurol* 1986;43: 766-770
18. Zielinski, J. Epilepsy and mortality rate and cause of death. *Epilepsia* 1974;15:191-201 .
19. Ivanovic Zovic , Fernando. Psicopatología en la Epilepsia. 2010. Editorial Mediterráneo. 144-145
20. Amor A, Vallejo J. Comorbilidad psiquiátrica en la epilepsia. 2001. *Psiquiatría Biológica*. Vol 8; 6: 231-237
21. Trimble MR. The psychoses of epilepsy. New York: Raven Press, 1991
22. Sanchez Gonzalez R , Sierra Acin A, Becerra Cuñat J, Pintor Pérez Luis. Crisis No Epilépticas Psicógenas: a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(3):191-5
23. Krahn LE, Reese MM, Rummans TA, Peterson GC, Suman VJ, Sharbrough FW, Cascino GD. Health care utilization of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Psychosomatics* 1997;38:535-42
24. Bowman ES. Etiology and clinical course of pseudoseizures. Relationship to trauma, depression and dissociation. *Psychosomatics* 1993 Jul - Aug;34(4):333-342
25. Bailles E, Pintor L, Torres X, Fernández Egea E, De Pablo J, Arroyo S. Patología psiquiátrica en pacientes con crisis no epilépticas psicógenas derivados a una unidad de epilepsia en un hospital general. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32 (2):76-81
26. Tojek TM, Lumley M, Barkley G, Mahr G, Thomas A. Stress and other psychosocial characteristics of patients with psychogenic non epileptic seizures. *Psychosomatics* 2000;41:221-6
27. ADHD and epilepsy in childhood. Dunn D, Austin J, Harezlak J & Ambrosius W. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003, 45: 50-54.
28. Kaufmann R, Goldberg-Stern H & Shuper A. Attention-Deficit Disorders and Epilepsy in Childhood: Incidence, Causative Relations and Treatment Possibilities. *J Child Neurol* 2009 24: 727.
29. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy. Reilly *CJResearch in Developmental Disabilities* 2011; 32, 883-893.
30. ADHD, Neurological Correlates and Health-related Quality of Life in Severe Pediatric Epilepsy. Sherman E, Slick D, Connolly M & Eyril K. *Epilepsia* 2007; 48(6):1083-1091.
31. Harris J. Brain Disorders and their effect on Psychopathology. En *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry Fifth Edition*. Editors Rutter M, Bishop D, Pine D, Scott S, Stevenson J, Taylor E & Thapar A. Blackwell Publishing. 2008 Chapter 30, p.459-473.
32. Kerr M, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(11):2133-2138
33. Besag F. Cognitive and Behavioral Outcomes of Epileptic Syndromes: implications for Education and Clinical Practice. *Epilepsia* (2006); 47:2, 119-125.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

Ante la primera falla terapéutica...
adicione como primer
ADD ON


VIMPAT®
lacosamida



Un fármaco eficaz, novedoso y con efecto sostenido



ANDRÓMACO

NEUROPSICOLOGÍA EN EPILEPSIA

NEUROPSYCHOLOGY IN EPILEPSY

PS. CAROLINA PÉREZ J. (1), DR. WILLIAM B. BARR (2)

1. Psicóloga. Magister en Neurociencias. Universidad de Chile. Centro Avanzado de Epilepsias. Clínica Las Condes.
2. Associate Professor of Neurology & Psychiatry. Director of Neuropsychology. New York University Comprehensive Epilepsy Center.

Email: cperezj@clc.cl, carolinaperezjara@gmail.com

RESUMEN

La presencia de alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales son la regla más que la excepción en pacientes con epilepsia. Estas alteraciones pueden preceder a las propias crisis epilépticas, constituyendo la primera manifestación de una disfunción cerebral específica o global, que se manifestará luego como una epilepsia propiamente tal. En otras ocasiones, estas alteraciones pueden ser secundarias a las características de la patología, como tipo y frecuencia de crisis; a los efectos adversos a los fármacos antiepilépticos; a los trastornos neuropsiquiátricos comúnmente asociados con esta patología, y/o a las alteraciones psico-sociales y académicas asociadas. Los neuropsicólogos participamos en la evaluación de las repercusiones cognitivas, emocionales, conductuales y sociales, para apoyar en el proceso diagnóstico y, sobre todo en el manejo integral de cada paciente, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Neuropsicología, evaluación neuropsicológica, epilepsia, desempeño cognitivo.

SUMMARY

Cognitive, behavioral and emotional disturbances are the rule rather than the exception in patients with epilepsy. These abnormalities may even precede the seizures themselves and though this might be a reflection of the

dysfunction of a specific brain region or, in some cases, a diffuse brain disorder that is global, which manifests itself later as epilepsy. These alterations may reflect the adverse effects of antiepileptic drugs or neuropsychiatric disorders commonly associated with this condition, such as mood or anxiety disorders, among others. Neuropsychologists participate in the evaluation of the cognitive and behavioral manifestations in these patients in order to assist in the diagnosis and in integrated management with the aim of improving their quality of life.

Key words: Neuropsychology, neuropsychological assessment, epilepsy, cognitive performance.

INTRODUCCIÓN

Los psicólogos hemos participado de la evaluación de pacientes con epilepsia desde hace más de medio siglo. Brenda Milner, considerada una de las pioneras en el desarrollo de la neuropsicología de la epilepsia, fue de las primeras psicólogas en utilizar pruebas estandarizadas para evaluar los efectos de las crisis sobre las funciones cognitivas (1). Uno de los casos más paradigmáticos que registró fue el del paciente H.M., quien a los 9 años fue atropellado mientras iba en bicicleta. Como consecuencia desarrolló una epilepsia que fue agravándose con los años. A los 27 años de edad llegó a tener 10 episodios de ausencia y una crisis generalizada por semana (2). Como se creía que sus crisis eran de origen temporal, se decidió extirpar la región temporal medial, incluyendo el hipocampo

(ver Figura 1). La operación fue un éxito en términos del control de sus crisis, pero generó un efecto devastador en su memoria, del que nunca pudo recuperarse. H.M. conservó la inteligencia, "bondad y gracia" que lo caracterizaban, pero nunca logró transformar sus vivencias nuevas en recuerdos permanentes. Podía recordar una sucesión de dígitos que se le mostraba brevemente, podía llevar una conversación normal (siempre que no durara demasiado...), recordaba con detalle los hechos ocurridos antes de la operación, particularmente los de su infancia; sin embargo no lograba "transferir" vivencias nuevas a la memoria de largo plazo: una hora más tarde no lograba recordar lo que había comido (ni que lo había hecho). A pesar de evaluarlo durante 30 años, H.M. siempre saludó a la Dra. Milner como si la estuviera conociendo recién; con el tiempo ni siquiera se reconocía a sí mismo en el espejo o en fotografías recientes, pues sólo se recordaba como era antes de la operación. Fue como si su identidad quedara "congelada" durante más de 50 años.

De sus trabajos con éste y otros tantos pacientes, Milner infirió tres principios:

1. Que la memoria es una función mental diferenciada de las capacidades perceptivas, motoras y cognitivas.
2. Que la memoria de corto y de largo plazo se almacenan en lugares

distintos. El hipocampo parecía participar en la transferencia de información del corto al largo plazo.

3. Que la pérdida de masa encefálica de otras regiones cerebrales no afecta el tipo de memoria afectada en H.M.

Con éste y otros trabajos llevados a cabo por el equipo de Milner, se consolida una de las áreas más interesantes y vastas de la neuropsicología: la neuropsicología de las epilepsias.

En 1990, el Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) declaró que la neuropsicología es necesaria, no sólo en la evaluación pre-quirúrgica de pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, sino que también para evaluar los resultados quirúrgicos (3).

OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN PACIENTES CON EPILEPSIA

La participación del neuropsicólogo en la evaluación del paciente epiléptico tiene como propósitos generales:

- Establecer una línea de base sobre la cual evaluar cambios cognitivos y conductuales.
- Ayudar a lateralizar y localizar focos epileptógenos.

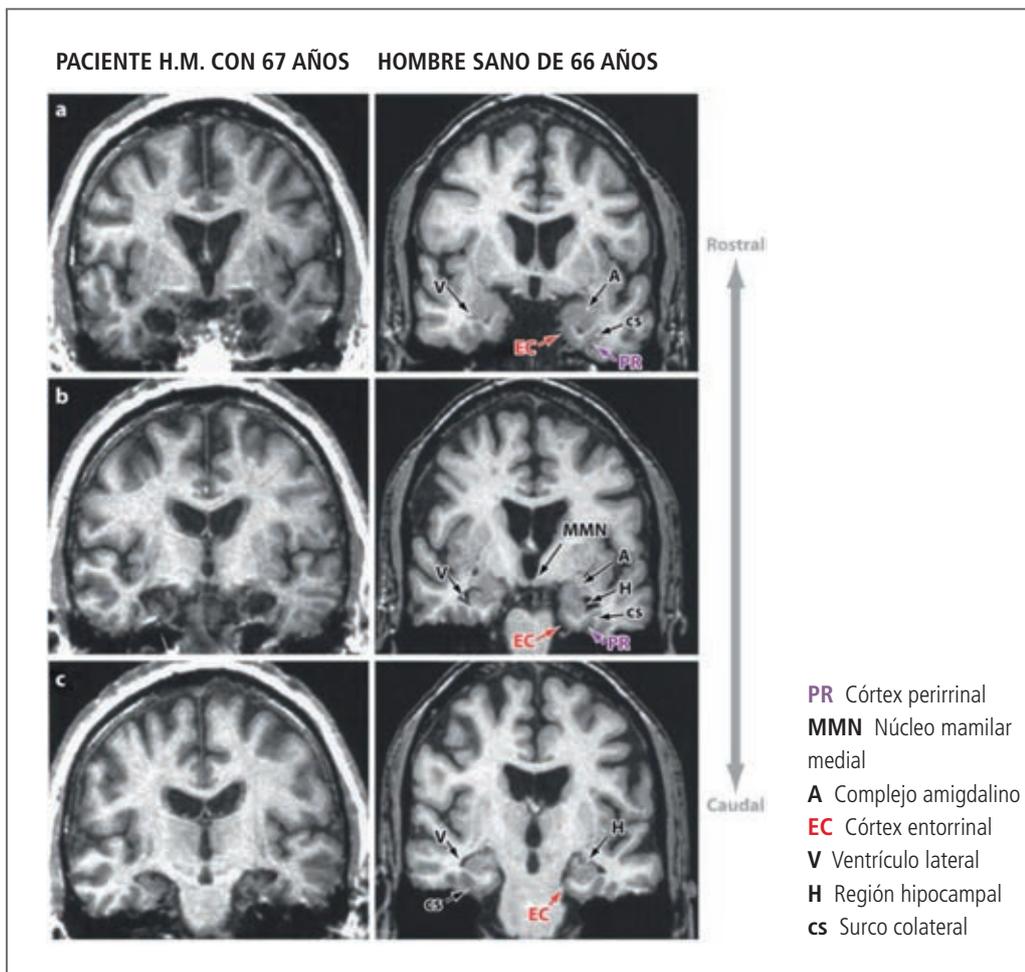


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética de rostral (a) a caudal (c), que muestran la región temporal medial del paciente H.M. en 1993 a la edad de 67 años, y de un hombre voluntario sano de 66 años. Se señalan las estructuras removidas durante la cirugía, en 1953. La lesión fue bilateral y simétrica, e incluyó el córtex temporal medial polar, la mayor parte del complejo amigdalino, prácticamente toda la corteza entorrinal, y casi la mitad rostral de la región hipocampal (giro dentado, hipocampo y complejo subicular). La mayor parte del córtex parahipocampal posterior (no se ilustra en estos cortes de RNM) permaneció intacto. (Adaptado de Corkin et al. 1997).

- Ayudar a predecir libertad de crisis, mejorías o alteraciones cognitivas post-operatorias.
- Determinar factores psicológicos, cognitivos, sociales que impacten sobre la cooperación del paciente en su tratamiento.
- Ayudar en la detección de trastornos neurológicos o psiquiátricos comórbidos.
- Evaluar efectos cognitivos y conductuales atribuibles a fármacos anti-epilépticos: monitorear la eficacia, posibles efectos secundarios, la necesidad de suplementos o cambios en el tratamiento.
- Evaluar la necesidad de apoyo educacional, psicopedagógico, vocacional. La implementación de programas de estimulación cognitiva, de tratamientos psicoterapéuticos, fonoaudiológicos, terapia ocupacional, entre otros.

Aunque estos objetivos son los más comunes, una evaluación neuropsicológica puede estar guiada además por la pregunta específica de referencia, por la edad de paciente (y por tanto por sus necesidades evolutivas particulares), por los antecedentes clínicos conocidos o presuntos, entre otros.

ESTRUCTURA DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN UN PACIENTE CON EPILEPSIA

Al igual que en la mayoría de las evaluaciones, es fundamental una revisión de los registros médicos del paciente y una entrevista en profundidad con el paciente y su familiar y/o cuidador. La información recabada se complementa con una serie de cuestionarios que evalúan los aspectos emocionales, cognitivos y de calidad de vida actuales del paciente, desde la perspectiva propia y de sus familiares. Estos elementos ayudarán a precisar las herramientas psicométricas más relevantes en cada caso.

Los tests utilizados varían escasamente entre diversos centros dedicados a epilepsias (4). La mayoría de los neuropsicólogos utilizamos una batería comprehensiva que busca cubrir los principales dominios cognitivos: atención/concentración, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades visuo-espaciales y visuo-perceptivas, funciones ejecutivas, además del funcionamiento intelectual global (ver Tabla 1). Aún cuando en la vida diaria es relativamente difícil disociar estas funciones, por cuanto en una misma actividad participan varias de ellas, efectivamente representan habilidades específicas según hemos aprendido de pacientes con lesiones

TABLA 1. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EPILEPSIA

ESTADO COGNITIVO GLOBAL	PERCEPCIÓN VISUOESPACIAL Y PRAXIAS VISUOCONSTRUCTIVAS
-Escala de Inteligencia para Pre-escolares de Wechsler (WPPSI-III) -Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler (WISC-IV) -Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-IV)	-Copia de Figura Compleja de Rey (TRO) -Subtests de Construcción con Cubos, Rompecabezas Visuales, Figuras Incompletas de WAIS-IV, WISC-IV y WPPSI-III -Test de Organización Visuoespacial de Hooper -Batería de Percepción Visual Espacial y de Objetos (VOSP)
CONTROL MENTAL/PROCESOS ATENCIONALES	FUNCIONES EJECUTIVAS
-Índice de Memoria de Trabajo de las Escala de Inteligencia y de Memoria de Wechsler (WISC-IV, WAIS-IV, WMS-III) -Trail Making Test-A (TMT-A) -Continuous Performance Test (CPT-II)	-Frontal Assessment Bedside (FAB) -Batería de Evaluación Frontal de Ineco (FBI) -Trail Making Test-B -Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) -Test de Stroop -Torre de Londres (versiones para niños y adultos) (TOL) -Fluencias Verbales (COWAT) -Subtests de Analogías, Comprensión, Conceptos con Dibujos, Razonamiento con Matrices de WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-IV
LENGUAJE	PERCEPCIÓN SOCIAL
-Test de Denominación de Boston (TDB) -Subtests de Comprensión de Instrucciones, Velocidad de Denominación, Fluencia Verbal de la Batería de Evaluación Neuropsicológica para Niños (Nepsy-II) -Subtests de Vocabulario, Analogías, Comprensión, Información de las Escalas de Inteligencia de Wechsler (WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-IV) -Token Test -Fluencia Verbal (COWAT)	-Subtest de Comprensión de WISC-IV, WAIS-IV -Subtest de Reconocimiento de Afectos y Teoría de la Mente de Nepsy-II -Test de Lectura de la Mente en los Ojos
MEMORIA	CUESTIONARIOS Y ESCALAS
-Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III) -Test de Aprendizaje Verbal de California para Adultos (CVLT-II) -Test de Aprendizaje Verbal de California para Niños (CVLT-C) -Evocación de Figura Compleja de Rey (TRO) -Test de Reconocimiento de Rostros de Warrington -Subtests de Caras, Memoria Narrativa, Memoria de Diseños de Nepsy-II	-Escala de Comportamiento de Niños (CBCL) -Escala de Funciones Ejecutivas para Niños (BRIEF) -Escala de Disfunción Ejecutiva (DEX) -Escala de Depresión de Beck-II (BDI-II) -Escala de Screening de Depresión Mayor en Epilepsia (NDDI-E) -Escala de Ansiedad de Zung -Cuestionario de Calidad de Vida para pacientes con Epilepsia (Qolie-31, Qolie-48)

focales, como H.M. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas nos permiten observar un perfil de fortalezas, debilidades y de habilidades en rango normal en esta serie de dominios cognitivos y conductuales.

VARIABLES QUE PUEDEN INCIDIR SOBRE EL DESEMPEÑO COGNITIVO DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA

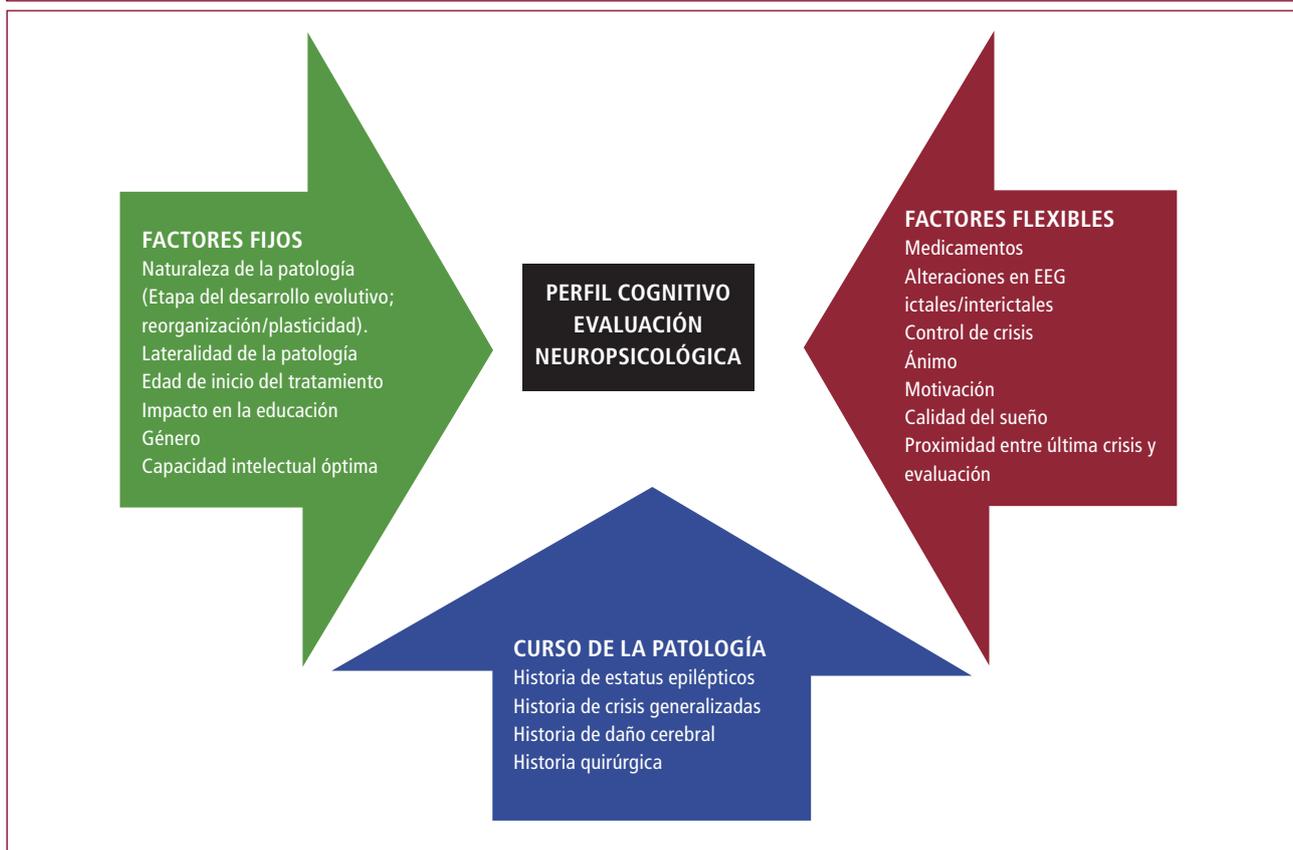
La conducta y el *status* cognitivo de los pacientes con epilepsia pueden ser afectados por múltiples factores: la etiología de las crisis, los tipos de crisis, la frecuencia, duración y severidad de cada crisis, eventuales lesiones cerebrales u otras condiciones neuro-psiquiátricas previas al inicio de las crisis, la edad del sujeto al inicio de la patología, el posible daño estructural producto de crisis prolongadas o repetidas, factores hereditarios, entre otros (5) (ver Figura 2). Revisaremos brevemente algunas evidencias en relación a estas variables:

- **Edad de inicio, duración de la epilepsia y su impacto en la cognición**

En términos generales, los pacientes que presentan sus primeras crisis a edades más tempranas, presentan mayores déficits cognitivos (6). Uno

de los factores que subyace a estos hallazgos es la anormalidad en la estructura cerebral: estudios con niños con epilepsia crónica de inicio precoz señalan que éstos suelen presentar anormalidades cerebrales globales (6, 7). Los pacientes con epilepsia presentan más frecuentemente déficit atencional (8), problemas de aprendizaje, alteraciones conductuales (9), alteraciones emocionales y psicosociales (9) y déficits cognitivos focales (10, 11), si se les compara con sujetos controles. Estas manifestaciones pueden incluso preceder a la primera crisis clínica o bien presentarse muy precozmente, constituyendo un síntoma primario de una presunta alteración cerebral. En un estudio en que se evaluó el rendimiento intelectual de 613 niños con epilepsia recientemente diagnosticada con inicio temprano de crisis, uno de cada cuatro presentó rendimientos bajo el rango normal (12). Otro estudio publicado el año 2012 (13) presentó los resultados del *status* intelectual de 106 niños con epilepsia de inicio a los 5 años en promedio, todos ellos candidatos a cirugía: un 36% presentaban Coeficiente Intelectual (CI) concordantes con déficit intelectual (bajo 70 puntos), versus <1% de sus pares controles. Los índices de memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información fueron los más descendidos. El número de fármacos antiepilépticos utilizados se correlacionó inversamente con el CI y con

FIGURA 2. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL RENDIMIENTO DE LOS TEST NEUROPSICOLÓGICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA



(Adaptado de Baxendale, 2010).

los rendimientos en velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, habilidades verbales y visuoperceptivas; y se encontró que aquellos niños que presentaron sus primeras crisis a edades más tardías, y aquellos que padecían epilepsia durante menos tiempo, obtuvieron mejores puntajes.

En relación al pronóstico, la presencia de alteraciones cognitivas cobra particular relevancia: aquellos pacientes con CI pre-quirúrgicos más bajos, tienen un peor pronóstico en relación a libertad de crisis que aquellos con CI más alto (14, 15). Probablemente esto se relacione con que CI muy bajos (menores a 65 puntos) a menudo se asocian con alteraciones de inicio temprano, que involucran un daño difuso (16-18).

Sin embargo, en algunas condiciones, como tras una lobectomía temporal anterior, el inicio temprano de crisis y su precoz intervención, son consideradas como factores protectores, debido a la reorganización ocurrida en etapas tempranas, estimulada por estas crisis de inicio precoz (20).

Cabe mencionar que la mayor parte de los estudios clínicos son realizados en niños y adultos jóvenes, a pesar que la epilepsia es una de los trastornos neurológicos más comunes también en la tercera edad (21). Su mayor riesgo se asocia a condiciones médicas propias de este grupo etáreo como infartos, demencia y trastornos metabólicos. En ellos es particularmente desafiante la distinción entre decline cognitivo asociado a la edad, cuadros que cursan con deterioro cognitivo como las demencias, y posibles alteraciones cognitivas vinculadas a una epilepsia propiamente tal.

• Etiología

La etiología de las crisis también puede ser determinante en relación al estatus cognitivo del paciente: aquellos que presentan crisis producto de lesiones cerebrales focales pueden mostrar un patrón específico de déficits neuropsicológicos, mientras que pacientes con crisis producidas por una disfunción cerebral progresiva, difusa, generalmente presentan déficits cognitivos generalizados. Las crisis focales originadas en un hemisferio cerebral pueden generar un patrón de disfunción cognitiva similar al esperado en pacientes sin crisis, pero con alteraciones cerebrales en aquella misma región. Por ejemplo, las crisis que se inician en el hemisferio izquierdo suelen estar asociadas con déficits en funciones verbales, como memoria verbal, abstracción verbal, etc., mientras que pacientes con crisis de inicio en el hemisferio derecho presentan con mayor probabilidad déficits visuo-perceptivos, en memoria visual y en habilidades visuo-constructivas. Epilepsias temporales suelen asociarse a trastornos de memoria, afectando en mayor medida el recuerdo de material verbal cuando se trata de pacientes con afectación temporal medial izquierda, o de material visual cuando se trata de pacientes con afectación temporal medial derecha. Las epilepsias frontales suelen afectar las funciones ejecutivas, dentro de las cuales tenemos memoria de trabajo, capacidad de abstracción, planificación y resolución de problemas, flexibilidad cognitiva, entre

otras. Sin embargo, estas evidencias de localización y lateralización que se observan comúnmente en pacientes adultos con epilepsia focal, podrían no presentarse en los niños (22), en parte, porque los sustratos patológicos subyacentes generalmente son diferentes. Por ejemplo, las displasias corticales que suelen generar crisis a edades más tempranas, suelen dar origen a alteraciones anatómicas y funcionales más amplias (23) que las observadas por otras etiologías más propias de los adultos, como los traumatismos encéfalo-craneanos. Además existen estudios en pacientes con epilepsias parciales de origen focal, cuyas neuroimágenes permiten observar cambios en redes cerebrales globales que se correlacionan con déficits cognitivos amplios, atribuibles a regiones que van más allá del foco epileptógeno (24, 25).

• Status cognitivo en periodos pre-ictal, ictal, post-ictal

La magnitud de los déficits cognitivos observados puede ser más pronunciada cuando la evaluación es efectuada en el periodo postictal inmediato (26-28). Aunque las crisis recientes pueden ser un factor confundente a la hora de interpretar el perfil de alteraciones cognitivas del paciente, dada la frecuente alteración de consciencia post-ictal, aún no existe consenso en cuánto es el tiempo requerido para realizar una evaluación luego de ocurrida una crisis. Por cierto, esto dependerá también de las características de la crisis, pues los efectos de una crisis breve, de menos de 5 segundos, es muy distinta a las repercusiones cognitivas de crisis tónico-clónica generalizadas, que suelen asociarse a periodos más extensos de confusión y somnolencia. En general se recomienda un periodo de libertad de crisis de 24 horas previo a la evaluación neuropsicológica. Sin embargo esta libertad de crisis no siempre es posible de objetivar, puesto que en un grupo no menor de pacientes se observan descargas epileptiformes subclínicas en el registro electroencefalográfico, que pasan inadvertidas para los propios pacientes y eventualmente para los clínicos. En 1984, Aarts y cols. (29) introdujeron el término "alteración cognitiva transitoria" para dar cuenta de la interferencia cognitiva momentánea asociada a estas descargas, cuya duración es de al menos tres segundos, y que provoca cambios cognitivos y sensorio-motores que no constituyen una crisis propiamente dicha. Los tests de memoria de corto plazo, de atención continua y de memoria de trabajo, suelen ser sensibles a estas manifestaciones (30).

• Tipos de crisis

Los tipos de crisis también se encuentran fuertemente asociados con el desempeño cognitivo (31). Por ejemplo, los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil generalmente tienen un desempeño cognitivo interictal normal, mientras que los niños con espasmos infantiles generalmente presentan déficits neuropsicológicos. Al comparar el rendimiento de niños con crisis parciales complejas y epilepsias de ausencias, ambos grupos muestran un rendimiento verbal más pobre que sus pares controles (32), aunque el primer grupo muestra un desempeño más bajo en CI global que el grupo con crisis de ausencia. Un estudio realizado a 53 niños con epilepsia idiopática de inicio reciente, mostró la presencia de un déficit cognitivo leve difuso y de

alteraciones académicas que antecedieron a la primera crisis, asociado a una significativa disminución del volumen de materia gris parietal y occipital izquierda. Otro ejemplo de las diferencias entre diversos síndromes epilépticos lo constituyen los niños con Epilepsia Benigna con Espigas Centro-Temporales (BRE): aunque suelen presentar CI en rangos normales, éstos suelen ser más bajos que los CI de sus pares controles. Se han reportado además déficits en memoria visual, coordinación visual-motora, lenguaje, y en habilidades visuales, además de trastornos de aprendizaje y déficit atencional (33-35) en varios estudios. Este constituye un ejemplo de algunos tipos de epilepsias de la infancia que fueron consideradas durante mucho tiempo como "benignas" desde el punto de vista cognitivo (36), como es también el caso de las epilepsias idiopáticas, pero que han revelado que cursan con alteraciones en funciones ejecutivas, habilidades perceptivas, en memoria de corto y largo plazo (37), entre otras. De tal manera que el concepto de "benigno" o "autolimitado" se debe considerar más bien en referencia al buen control de crisis que se logra con el tratamiento farmacológico, más que a las repercusiones cognitivas que presentan.

• Fármacos antiepilépticos y cognición

Muchos fármacos antiepilépticos alteran el desempeño cognitivo (38, 39), aunque varios de estos efectos adversos son menos comunes con los fármacos de nueva generación. Los efectos cognitivos son más probablemente afectados en las primeras etapas del tratamiento, particularmente cuando se requiere una incorporación rápida del fármaco, o cuando los niveles plasmáticos son más altos que los requeridos. Como grupo, los efectos secundarios más comunes de los fármacos antiepilépticos son sedación, alteraciones cognitivas y conductuales, mareos y molestias gastrointestinales (39). De las alteraciones cognitivas más comunes están las vinculadas con atención, concentración, vigilancia, aprendizaje y memoria, velocidad de procesamiento de la información y velocidad motora; mientras que las alteraciones conductuales más comunes son irritabilidad, hiperactividad, labilidad emocional y agresividad. La fenitoína, topiramato y ácido valproico suelen asociarse a efectos cognitivos, mientras que el levetiracetam, lamotrigina y gabapentina son considerados como con pocos efectos cognitivos (40). Fastenaud et al, 2009 (41) encontró que de los niños que mantenían monoterapia y presentaban alteraciones en al menos un dominio cognitivo, un 31% tomaba ácido valproico, 27% oxcarbamacepina y 21% de carbamazepina. En un estudio más reciente desarrollado para evaluar la efectividad farmacológica del ethosuximide y valproato en niños con crisis de ausencia, ambos fueron similares en relación al control de crisis; sin embargo el primero fue recomendado por la FDA por no mostrar efectos adversos sobre la atención. No es de sorprender el creciente énfasis sobre los efectos cognitivos y conductuales de los fármacos, especialmente en aquellos de uso pediátrico, toda vez el importante impacto que estos efectos tienen sobre los procesos de aprendizaje, adaptación social y calidad de vida. El riesgo de los efectos secundarios, como es de suponer, aumenta con politerapia, condición que es común en pacientes de centros especializados.

• Neurocirugía y cognición

En relación a los efectos neuro-quirúrgicos, sabemos que las resecciones unilaterales suelen provocar disfunciones que son material-específicas: amnesia para material verbal en el caso de resecciones izquierdas, y amnesia para material visual en el caso de resecciones derechas (42), aún cuando existe evidencia equivocada en caso de estructuras derechas (43), lo que sugiere que esta disociación no es universal. Diversos estudios utilizando resonancia nuclear magnética funcional han sugerido una interacción bilateral dinámica de estas estructuras (44), además de diferencias de género (45): la memoria verbal estaría menos lateralizada en las mujeres con epilepsia temporal izquierda y esclerosis temporal mesial, y tendrían mejor recuperación de la memoria verbal si presentan lesiones temporales mesiales izquierdas tempranas. Además, sabemos que la epilepsia del lóbulo temporal no está sólo asociada a problemas de memoria: pacientes con esclerosis hipocampal unilateral presentan alteraciones que incluyen lenguaje y funcionamiento intelectual global, entre otras (46). Los déficits dependerán también de la adecuación funcional del tejido que no fue removido, o "reserva funcional". Los fenómenos de plasticidad, que se han reportado particularmente activos en regiones temporales mediales, pueden influir en la naturaleza y extensión de los beneficios y "costos" cognitivos post-operatorios. En estos pacientes es fundamental el trabajo de estimulación cognitiva temprana, de rehabilitación cognitiva de las funciones alteradas, y de entrenamiento en estrategias compensatorias para el manejo de aquellas posibles alteraciones.

ALTERACIONES PSICO-SOCIALES EN PACIENTES CON EPILEPSIA

Aún cuando excede a los objetivos de este artículo, no podemos dejar de resaltar las altas tasas de dificultades psicosociales que manifiestan los pacientes con epilepsia, incluso comparados con pacientes con otras condiciones médicas crónicas (47). Algunas investigaciones han sugerido que los procesos psicopatológicos propios de la epilepsia probablemente estén asociados a la alteración del sistema límbico, dando cuenta del origen de estas manifestaciones, mientras que otros han considerado que éstas surgen de los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el control de las crisis. Otros estudios sugieren la co-ocurrencia independiente de estas manifestaciones, sin que exista una relación causal entre ellos. Se ha propuesto que las importantes dificultades en la adaptación a una patología crónica, que en ocasiones es de difícil manejo, y que afectan la calidad de vida del sujeto y de su entorno, puedan ser la causa de las alteraciones psicopatológicas de estos pacientes. Probablemente se trata de expresiones de origen multifactorial que incluye variables biológicas y psicosociales, que varían de caso a caso.

CONCLUSIÓN

Cuando participamos en la evaluación y tratamiento de pacientes con epilepsia, nos enfrentamos a pacientes particularmente complejos: sus etiologías son muy variadas, en muchos casos desconocidas; variables como el momento vital en que se inician las crisis, el o los tipos de cri-

sis que presente el paciente, la frecuencia con que ocurren y su severidad, y la historia y condición farmacológica actual influyen sobre su estatus cognitivo y emocional y en definitiva sobre su calidad de vida.

Nuestro norte es apoyar al equipo tratante en el diagnóstico, caracterización y manejo del paciente, pero también lo es el trabajar para mejorar el bienestar integral del paciente y su familia (48). Esto no sólo se logra con el control de las crisis, como ya nos lo demostró la historia

de H.M. Hoy sabemos que los factores relacionados a la epilepsia propiamente tal dan cuenta de sólo un 5% de la varianza en calidad de vida (49). Los factores psico-sociales como el estado de ánimo del paciente, su estado cognitivo (50), el autoconcepto, la percepción subjetiva de la severidad y discapacidad que le genera la epilepsia, las actitudes respecto de su medicación y el miedo al estigma, parecen ser factores más poderosos (51).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barr, W. Epilepsy and neuropsychology: past, present, and future. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 381-383.
2. Kandel, E. A distintos tipos de memoria, distintas regiones cerebrales. En "En busca de la memoria. Una nueva ciencia de la mente". 1ra Edición. Buenos Aires. Katz Barpal Editores, 2007. 155-157.
3. <http://consensus.nih.gov/1990/1990SurgeryEpilepsy077html.htm>.
4. Orozco-Gimenes C, Verdejo-García A., Sánchez-Álvarez J, Altuzarra-Coral A, Pérez-García M. Neuropsicología clínica en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2002; 35 (12): 1116-1135.
5. Elger C, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004 Nov; 3 (11):663-672.
6. Fastenau P et al. Neuropsychological status at seizures onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology* 2009 Aug 18; 73 (7):526-534.
7. Ostrom K et al. Behavioral problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent. *Epilepsia* 2003 Jan; 44 (1): 97-106.
8. Reilly CJ. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy. *Res Dev Disabil*. 2011 May-Jun;32(3):883-893.
9. Perrine K. Psychopathology in Epilepsy. *Sem Neurology* 1991; 11 (2): 175-181.
10. Yucus CJ, Tranel D. Preserved proper naming following left anterior temporal lobectomy is associated with early age of seizure onset *Epilepsia*. 2007 Dec; 48(12):2241-2252.
11. Vingerhoets, G. Cognitive effects of seizures. *Seizures* 2006 Jun; 15(4):221-226.
12. Berg A. Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia* 2008; 49 (4): 608-614
13. Sherman E, Brooks B, Fay McClymont T & MacAllister W. Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: Is the WISC-IV a useful tool? *Epilepsia* 2012; 53(6):1060-1066.
14. Lee G. Neuropsychological Assessment in Epilepsy Surgery. En "Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery". 1ra Edición. Oxford 2010:165-173.
15. Dodrill C. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behavior*. 2004 Feb; 5(1): 21-24.
16. Hermann B et al. The Neurodevelopmental Impact of Childhood-onset Temporal Lobe Epilepsy on Brain Structure and Function. *Epilepsia* 2002 Sept;43(9):1062-1071.
17. Lawson JA et al. Predictors of hippocampal, cerebral, and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41:1540-1545.
18. Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Bye AM. Cerebral and cerebellar volume reduction in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41:1456-1462.
19. Dodrill C, Matthews C. The role of neuropsychology in the assessment and treatment of persons with epilepsy. *American Psychologist* 1992 Sept; 47(9): 1139-1142.
20. Jones-Gotman M et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2010; 18 (1-2): 3-12.
21. LaRoche SM, Helmers SL. Epilepsy in the Elderly. *Neurologist*. 2003; 9: 241-249.
22. Kennepohl S, Sziklas V, Garver KE, Wagner DD, Jones-Gotman M. Memory and the medial temporal lobe: hemispheric specialization reconsidered. *Neuroimage* 2007 Jul; 36 (3): 969-978.
23. Baxendale S, Heaney D, Thompson P & Dincan J. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology* 2010 Aug; 75 (8) 705-711.
24. Vlooswijk M et al. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology* 2011 Sept; 77 (10): 938-944.
25. Baxendale S, Thompson P. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging. *Epilepsia* 2010 Nov; 51 (11): 2225-2230.
26. Andrewes, D. G.; Puce, A.; Bladin, P. F. Post-ictal recognition memory predicts laterality of temporal lobe seizure focus: Comparison with post-operative data. *Neuropsychologia* 1990; 28(9): 957-967.
27. Meador KJ, Moser E. Negative seizures *J Int Neuropsychol Soc*. 2000 Sep;6(6):731-733.
28. Privitera MD, Morris GL, Gilliam F. Postictal language assessment and lateralization of complex partial seizures. *Ann Neurol* 1991;30:391-396.
29. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107: 293-308.
30. Loring DW History of Neuropsychology Through Epilepsy Eyes 2010. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010 June; 25(4): 259-273.
31. Huttenlocher & Hapke. A follow-up study of intractable seizures in childhood *Ann Neurol*. 1990 Nov; 28(5):699-705
32. Kernan C et al. Neurocognitive profiles in children with epilepsy *Epilepsia* 2012 Dec; 53(12): 2156-2163.
33. Danielsson J, Petermann F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: a study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy*

Behav. 2009 Dec;16(4):646-51.

34. Northcott E et al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy *Epilepsia*. 2005 Jun;46(6):924-30

35. Datta AN et al. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):487-494.

36. Panayiotopoulos CP Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions for future research *Epilepsia*. 2008 Dec;49(12):2131-9

37. Cormack, F et al. The Development of Intellectual Abilities in Pediatric Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 201–204.

38. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Cognitive Progression in Epilepsy *Neuropsychology Review* 2007 Dec; 17 (4): 445-454.

39. Cramer, J. A., Fisher, R., Ben-Menachem, E., French, J. & Mattson, R. H. New Antiepileptic Drugs: Comparison of Key Clinical Trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590–600.

40. Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, Chorley GA, Robinson RO. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy *Neurology* 2006 May; 66(10):1495-1499.

41. Fastenau PS et al. Neuropsychological status at seizure onset in children *Neurology*. 2009 August; 73(7): 526–534.

42. Milner B. Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man *Neuropsychologia* 1968 Sept; 6: 191–209.

43. Gleißner U, Helmstaedter C & Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:665–669.

44. Detre JA et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy *Neurology* 1998;50:926-932.

45. Trenerry M et al. Gender differences in post-temporal lobectomy verbal memory and relationships between MRI hippocampal volumes and preoperative verbal memory *Epilepsy Research* 1995 Jan; 20 (1): 69–76.

46. Wieser HG ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(6):695-714.

47. Rodenburg R, Stams GJ, Meijer AM, Aldenkamp AP & Dekovi M. Psychopathology in Children with Epilepsy: A Meta-Analysis. *J.Pediatr.Psychol* 2005 Sept; 30 (6): 453-468.

48. Elliott IM, Lach L, Smith ML. I just want to be normal: a qualitative study exploring how children and adolescents view the impact of intractable epilepsy on their quality of life. *Epilepsy Behav.* 2005; 7(4):664–678.

49. Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2000; 101(5):295–300.

50. Langfi tt JT et al. Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology*. 2007; 68(23): 1988–1994.

51. Devinsky O, Westbrook L, Cramer J, Glassman M, Perrine K, Camfield C. Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40 (12):1715–1720.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

¿QUÉ APORTAN LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS?

WHAT DO THEY OFFER NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS?

DR. JAIME PARRA (1)

1. Co-director Programa de Epilepsia. Hospital San Rafael. Clínica Epilepsia Madrid SLP.

Email: dr.jparra@epilepsiamadrid.com

“Vi de igual modo a Sísifo, el cual padecía duros trabajos empujando con entrambas manos una enorme piedra. Forcejeaba con los pies y las manos e iba conduciendo la piedra hacia la cumbre de un monte; pero cuando ya le faltaba poco para doblarla, una fuerza poderosa derrocaba la insolente piedra, que caía rodando a la llanura. Tornaba entonces a empujarla, haciendo fuerza, y el sudor le corría de los miembros y el polvo se levantaba sobre su cabeza”.

Homero: Odisea, XI, 593 y ss.

RESUMEN

Casi 40% de los pacientes con epilepsia no responde a nuestra primera elección de fármacos antiepilépticos, (FAEs). Esto debería ser justificación suficiente para la búsqueda de nuevos compuestos. La mejora en eficacia de los 16 nuevos FAEs comercializados en los últimos 20 años parece modesta, si bien su tolerabilidad y comodidad de uso ha aumentado el número de combinaciones útiles potenciales, dentro de la corriente de la politerapia racional. El metabolismo de la mayoría de ellos, independiente de la inducción de sistemas enzimáticos hepáticos, es posiblemente la mejor ventaja competitiva frente a los FAEs más veteranos, lo que puede favorecer su situación en los estudios fármaco-económicos de coste-beneficio. La evidencia disponible hasta el momento es incompleta, especialmente a largo plazo, y se necesitan estudios más amplios para clarificar estas cuestiones.

Palabras clave: Epilepsia. Tratamiento. Fármacos antiepilépticos.

SUMMARY

Nearly 40% of patients with epilepsy will not respond to our first choice of antiepileptic drugs (AEDs). This should

be reason enough to justify the appearance in the market of new compounds. The improvement in efficacy of the new 16 AEDs introduced in the last 20 years seems very modest. However, their tolerability and ease of use has increased the number of potentially successful combinations according to the concepts of rational polytherapy. The non-inducer metabolism of most of these drugs is probably its best competitive advantage versus traditional AEDs. This fact can also improve the position of these compounds in pharmacoeconomical studies of cost vs. benefit. However, the evidence available regarding these issues, especially in the long term, is still incomplete and further studies are needed to clarify these issues.

Key words: Epilepsy. Treatment. Antiepileptic drugs.

INTRODUCCIÓN

El mito de Sísifo representa una metáfora que bien puede aplicarse al tratamiento de la epilepsia: siempre tratando de llevar a un paciente al estado de control de sus crisis, para comprobar, en muchos de ellos, que las crisis vuelven a aparecer, necesitando otro fármaco antiepiléptico (FAE) que, eventualmente, puede volver a fallar otra vez y... en el caso de que una terapia sea efectiva... ¿por cuán-

to tiempo? (1, 2). Vamos recopilando información convergente, de que esta pendiente hacia la intratabilidad por la que se desliza el pronóstico de muchas personas con epilepsia (3), es dependiente de la propia historia del tratamiento que ha seguido el paciente y ha sido cuantificada muy precisamente (4) en forma de una curva que sigue una función mono-exponencial con una máxima respuesta con el primer FAE de cerca del 62% y una constante de descenso de 1,5 FAEs, de tal forma que las tasas de pacientes libres de crisis descienden desde el 61,8% para el primer FAE hasta el 41,7% con el segundo y virtualmente ningún paciente alcanza un control satisfactorio de sus crisis tras el sexto fármaco probado. En otras palabras, casi el 40% de pacientes no responde a nuestra primera elección de FAEs. Aún así, tras no responder con 2 a 5 FAEs, uno de cada 6 pacientes entra en remisión con un nuevo FAE y uno de cada dos puede obtener una mejoría del 50% en sus crisis.

Los estudios precedentes de la cohorte de Glasgow apoyan la validez de estos conceptos, al tiempo que aportan datos sobre la evolución de estas cifras a lo largo del tiempo (5-8). En el año 2000 (5), estos autores mencionaban cifras bastante similares al estudio de Schiller y Najjar (4, 5), 47% sin crisis con un fármaco en monoterapia, 13% sin crisis con un segundo fármaco en monoterapia y tan sólo un 4% libres de crisis con bi o triterapia. Doce años después (7), las cifras no parecen haber variado notablemente: 49,5% sin crisis con un FAE en monoterapia, 13,3% sin crisis con un segundo FAE en monoterapia, 4,7% sin crisis con 2 o 3 FAEs, 0,8% sin crisis con 4 o 7 FAEs. Al final, la tasa de recurrencia es elevada independientemente de cuándo se alcanza una remisión y aumenta con la duración del seguimiento: 31% a los 2 años, 38% a 5 años y 48% a 10 años. Tan sólo un 6,4% de los pacientes seguidos permanecían libres de crisis.

Estos datos resultan desalentadores y minimizan, *a priori*, el impacto de la introducción de los nuevos FAEs en el tratamiento de la epilepsia en las últimas dos décadas (tabla 1) que no parecen haber colmado las expectativas de clínicos y pacientes (7). Comparando el análisis de su cohorte inicial de 470 pacientes del año 2000, el porcentaje de pacientes que ha logrado una remisión de sus crisis ha pasado del 64 al 68%. ¡Apenas un 4% de mejoría en todos estos años con un aumento tan significativo del vademécum disponible! El cambio en el modo de uso de los FAEs, con un aumento discreto de la tasa de pacientes en politerapia, generalmente biterapia, que pasaban del 3 al 6%, puede haber influido en el rescate terapéutico de estos pacientes, lo que apoyaría un efecto positivo, si bien muy modesto, de los nuevos FAEs, aunque fuera simplemente como fármacos de combinación.

Estudios observacionales más reducidos, en poblaciones muy bien delimitadas y circunstancias muy controladas, apuntan hacia una influencia más positiva de los FAEs nuevos en pacientes con epilepsias de difícil control, alcanzando tasas de remisión mantenidas de hasta el 28%, siendo hasta un 16% de ellos tratados con nuevos FAEs, especialmente el levetiracetam (9, 10) aunque, finalmente, muchos pacientes acaban recayendo nuevamente durante el seguimiento prolongado (11, 12).

MUCHOS NUEVOS FAES... ABUNDANTES Y NOVEDOSAS COMBINACIONES... ALGÚN MECANISMO DE ACCIÓN ORIGINAL, PERO... ¿MISMO PARADIGMA?

El comienzo de la era moderna de la terapia antiepiléptica podría fecharse en 1975 cuando el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* en los EE.UU. estableció el programa desarrollo de anticonvulsivantes. Desde entonces más de 28.000 compuestos químicos han sido evaluados, resultando en la licencia de un número creciente de FAEs (13) (Tabla 1). Muchos de ellos, como el progabide o el carisbamato, apenas han tenido impacto o han sido retirados en los últimos estadios de desarrollo, antes de llegar al mercado o de tener nombre comercial propio, caídos en el proceso de selección de moléculas, cada vez más largo, tedioso y sujeto a una regulación cada día más exigente (14), que hace temer que esta explosión de moléculas de propiedades antiepilépticas, tan prominente en estas dos décadas, entre en un periodo de estancamiento y recesión (15). Algunos, como el felbamato (FBM), la vigabatrina (VGB) y, posiblemente, la retigabina (RTG), se han encontrado con efectos secundarios graves e inesperados, motivo por el cual han sido relegados a nichos terapéuticos muy restringidos.

La denominación de "nuevos" y la división de estos compuestos en generaciones (16) parecen, cuando menos, decisiones artificiales y arbitrarias ya que, a pesar de su introducción en el mercado mundial, la distribución por los distintos países resulta muy desigual, dándose el caso de que fármacos con más de 10 y 20 años en el mercado, aprobados ya para monoterapia en algunos países, aún no han atravesado barreras continentales como la zonisamida (ZNS, comercializado en Japón en 1972 y en Europa en 2005 y aún ausente en gran parte de América) o el levetiracetam (LEV, próximamente comercializado en Brasil). Además, resulta imposible definir un punto de corte claro entre una y otra generación, dado que los nuevos FAEs no difieren radicalmente de los previos en su proceso de desarrollo, selección e introducción en el mercado ni presentan radicales divergencias en cuanto al modo de aproximarnos al control de las crisis. Todos adolecen del mismo problema: continúan siendo fármacos que siguen tratando la consecuencia de la epilepsia; es decir, son fármacos anti-crisis, sin que hayan demostrado impacto ninguno frente al proceso causal de las mismas, la epileptogénesis (16, 17). Cuando aparezcan fármacos con capacidad para modificar el proceso patológico, sí que asistiremos al nacimiento de una generación radicalmente novedosa de FAEs. En cualquier caso, y para seguir en la línea de la literatura disponible hasta el momento, en esta revisión nos centraremos en los 16 FAEs que han aparecido en el mercado en los últimos 20 años denominados por algunos autores de tercera generación (tabla 1) (16). Salvo mención expresa, nos centraremos en el tratamiento de la epilepsia en el adulto, especialmente en epilepsias focales, donde la mayoría de estos tratamientos adquieren su indicación inicial.

Las comparaciones entre los distintos FAEs disponibles no han demostrado, en líneas generales, una evidencia rotunda que apunte hacia una superioridad clara de ningún FAE en particular sobre los otros, especialmente cuando se evalúan los estudios pivotaes en los que alcanzan la aprobación de las autoridades estatales para su comercialización

TABLA 1. LISTA DE LOS PRINCIPALES AEDS COMERCIALIZADOS EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS (13, 29, 34)

FAE	ABREVIATURA INTERNACIONAL	MECANISMO DE ACCIÓN	INDUCTOR HEPÁTICO	COMBINACIONES POTENCIALMENTE ÚTILES EN PRÁCTICA CLÍNICA	UTILIDAD CLÍNICA	DOSIS/24H
Vigabatrina*	VGB	GABA	-	CBZ	S. de West, esclerosis tuberosa	1-2
Zonisamida	ZNS	Múltiple	-	LCM,	Crisis focales y generalizadas	1
Lamotrigina	LTG	Canales Na	-	VPA, LEV, TPM	Crisis focales y generalizadas	2
Oxcarbazepina	OXC	Canales Na	+		Crisis focales	2
Felbamato*	FBM	Múltiples	+		Crisis focales y generalizadas Sd. Lennox-gastaut	2-3
Gabapentina	GBP	Canales Ca	-	CBZ	Crisis focales	3
Topiramato	TPM	Múltiples	+/-	LTG, CBZ	Crisis focales y generalizadas	2
Tiagabina	TGB	GABA	+		Crisis focales	3
Levetiracetam	LEV	SV2A	-	LTG, LCM, CBZ, VPA, RFM	Crisis focales y generalizadas	2
Pregabalina	PGB	Canales Ca	-		Crisis focales	3
Stiripentol	STP	GABA	+	CLB, VPA	Sd. De Dravet	2-3
Rufinamida	RFM	Canales Na	+	CBZ,LEV	Sd de Lennox-Gastaut	2
Lacosamida	LCM	Canales Na	-	LEV, ZNS	Crisis focales	2
Eslicarbazepina	ESL	Canales Na	-	LEV	Crisis focales	1
Retigabina/Ezogabina*	RTG/EZG	Canales K	-		Crisis focales	3
Perampanel	PRP	AMPA	-	VPA,LTG, CBZ,TPM,OXC,CLB	Crisis focales	1

* Han presentado efectos adversos serios que limitan su administración.

(18-20). Algunos autores postulan que cualquiera de estos FAEs, aún presentando la misma tasa de eficacia, es efectiva en segmentos ligeramente diferentes de la población general de personas con epilepsia, lo que no debe sorprendernos a la vista de la heterogeneidad de las causas de la epilepsia (21).

Lo que sí resulta más interesante es analizar estos fármacos a la luz de las nuevas líneas de pensamiento en el tratamiento de la epilepsia, que imperan en el tiempo en el que han salido al mercado, es decir, dentro del marco de la denominada "politerapia racional" (22-24). El tratamiento de la epilepsia siempre ha oscilado entre las ventajas del tratamiento combinado frente a las de la monoterapia secuencial. Los estudios de los años 80, con los fármacos disponibles en aquel momento, apuntaban a que el tratamiento en monoterapia podía conseguir los mismos resultados cuando menos, con una mejor tolerancia (25). Desde los años 90 asistimos a un cambio de paradigma en el tratamiento de la epilepsia con el concepto de la combinación precoz de FAEs, a dosis menores a las utilizadas individualmente y buscando un efecto sinérgico, de forma similar al usado por otras disciplinas en el tratamiento de la hipertensión o las enfermedades infecciosas (26-28). Algunos autores debaten si no se debería incluso utilizar una politerapia de inicio ya en

algunos casos de epilepsia en los que haya datos que prevean el fracaso ante la monoterapia (1).

Teóricamente, resulta razonable pensar que la combinación de dos FAEs que actúen sobre distintos mecanismos de acción resulte con más probabilidad en una eficacia supra-aditiva o sinérgica que la combinación de aquellos que actúan sobre el mismo mecanismo (29-31), por lo que no resulta sorprendente que el énfasis se haya puesto precisamente en este punto de acción. Gracias a las nuevas incorporaciones de FAEs, contamos en la actualidad con 32 combinaciones de 9 mecanismos de acción diferente (30), si bien, en ocasiones parece como si los grupos de mecanismos de acción se modificasen o adaptasen para encajar mejor en los conceptos de politerapia racional. ¿Realmente corresponden a diferentes mecanismos un bloqueante de los canales del sodio de inactivación lenta que uno que actúe al mismo tiempo sobre esos canales pero a través de una inactivación rápida? En cualquier caso, reunir evidencia de la eficacia o superioridad de alguna de estas combinaciones resulta tremendamente complicado en la práctica clínica, más aún cuando la evidencia obtenida de los modelos animales apunta a combinaciones potencialmente útiles que pueden resultar impensables en la práctica clínica diaria (32-34).

Además, la evidencia clínica en apoyo de la validez de estos conceptos no está aún contrastada de manera irrefutable por la clínica. La cohorte de Glasgow aporta datos que apoyarían la posible utilidad práctica de estos conceptos, si bien son bastante modestos (35). En el análisis de 2010, un 20,4% de los pacientes alcanzaron remisiones de crisis por más de un año en politerapia (la gran mayoría en bi-terapia), resultados completamente superponibles a los del año 2000 (20,5%). Los resultados son desalentadores, ya que son obtenidos a pesar de la introducción de 6 nuevos FAEs disponibles para combinación y que el número de regímenes terapéuticos útiles se había ampliado de 71 a 127. Los 10 regímenes que resultaron efectivos con mayor frecuencia presentaban una combinación de FAEs con diferentes mecanismos de acción, en muchos casos combinando un bloqueante de los canales del sodio con otro FAE de mecanismos de acción múltiple, y a dosis medias inferiores a la dosis diaria definida recomendada por la OMS para esos compuestos individualmente. Otro reciente estudio retrospectivo realizado en adultos con epilepsia refractaria y con retraso psicomotor (36), encontraba que, de las 32 combinaciones de FAEs más usadas, tan solo la de VPA y LTG mostraba una eficacia superior. La combinación de FAEs en biterapia mostraba una eficacia añadida a un fármaco único, pero la combinación de tres FAEs no demostraba tener beneficio alguno sobre la biterapia. Bien es verdad que, muchas veces, las interacciones farmacocinéticas que tienen estas combinaciones son minimizadas o ignoradas, atribuyendo más peso en la decisión a los mecanismos de acción (37).

En cualquier caso, resulta conveniente recordar que los conocimientos que tenemos sobre los mecanismos de acción de nuestros FAEs distan de ser comprendidos en su totalidad y pueden variar drásticamente según avanza el conocimiento o aplicación de esa molécula. Además, su contribución al proceso terapéutico resulta más bien marginal al no tratarse de fármacos anti-epileptógenos sino anti-crisis (16, 38). Eso puede explicar el fracaso de algunos fármacos diseñados específicamente para actuar sobre una determinada diana terapéutica, como el prograbide o la tiagabina (TGB), por lo que esta selectividad absoluta por un determinado mecanismo puede no ser deseable en un trastorno multifactorial como la epilepsia (16). Tampoco hay que olvidar que muchos de los efectos secundarios de los FAEs, en especial aquellos que llegan a ser determinantes en la retirada de los FAEs (39), no parecen estar en relación directa con el supuesto mecanismo de acción, por lo que resultan impredecibles, como nos recuerda el reciente caso de la RTG (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350583.htm>).

Entre la tendencia global que presentan los nuevos FAEs son los cambios en la posología y en el modo de administración disponibles que sí que pueden alterar sustancialmente la práctica clínica y hacer variar el espectro de eficacia obtenido hasta entonces con otros FAEs. Tradicionalmente, FAEs como la fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ) o ácido valproico (VPA) son administrados en tres tomas, y eso sigue siendo así en los lugares en los que no existe formulación de liberación prolongada de estos fármacos (40). Considerando que cada aumento de toma por día de un FAE aumenta las posibilidades de olvido de la ingesta del FAE en un 36%, y que hasta un 45% de pacientes refiere tener crisis tras olvido de

medicación, resulta plausible pensar que la utilización de los nuevos FAEs con toma única cada 24 horas o cada 12 horas (Tabla 1) contribuirá a una mayor adherencia terapéutica y por ello a un mejor control de las crisis (41). Incluso si la falta de adherencia al tratamiento es por exceso, como parece ser especialmente frecuente en epilepsia refractaria, la dosificación en las menos dosis posibles ayudará a mitigar este problema (42).

La posibilidad de contar con FAEs que pueden administrarse de forma intramuscular o endovenosa como la fosfenitoína (una modificación de PHT que pretendía evitar las complicaciones de la administración parenteral de este fármaco, con escaso éxito) (43), VPA (44), LEV (45), lacosamida (LCM) (46) y, recientemente topiramato (TPM) (47), más rápidamente y con más seguridad que las opciones clásicas de PHT y fenobarbital (PB), abre nuevas posibilidades de tratamiento para las crisis en situaciones de urgencia como crisis en racimo o *status epilepticus*. Sin embargo, la introducción de estas nuevas alternativas encuentra grandes problemas de índole burocrático (agencias reguladoras) como derivadas de la inercia ejercida por la impronta de años de uso de los tratamientos clásicos como la PHT (48). Resulta imperioso diseñar estudios que permitan obtener evidencia robusta para producir algoritmos de secuenciación del uso de estos fármacos adaptados a cada situación terapéutica (49-51).

¿PROPORCIONAN LOS FAES MÁS MODERNOS UN MEJOR CONTROL DE LA EPILEPSIA?

Evaluados globalmente, el efecto positivo de los nuevos FAEs en el control de la epilepsia resulta muy modesto, estimándose en aproximadamente un 6% más de lo que consigue el efecto placebo en cuanto a control total de las crisis y un parco 21% de reducciones de crisis al 50% (20).

Los estudios de meta-análisis que tratan de escrutar las diferencias de eficacia que presentan los FAEs en el estudio de las epilepsias focales han proliferado mucho en los últimos años (52-55), sin que la información que aporten tenga una relevancia clínica útil en la práctica diaria a la hora de ayudar al clínico a escoger la mejor alternativa posible para tratar a pacientes específicos (19). Todos llegan a conclusiones prácticamente similares y poco específicas y que, en ocasiones, hasta pueden alejarse diametralmente de la práctica clínica más comúnmente seguida por la comunidad clínica (55, 56). Hay que considerar que estos ejercicios estadísticos se nutren fundamentalmente de estudios publicados con un diseño muy similar, principalmente estudios aleatorizados controlados con placebo, específicamente diseñados específicamente para conseguir la aprobación de los fármacos por parte de las agencias reguladoras. Tanto el diseño de estos estudios, con su corta duración y patrón rígido de titulación y dosificación, como el tipo de pacientes incluidos en ellos (pacientes típicamente fármacorresistentes) no se corresponden con la práctica clínica habitual. Todos estos factores contribuyen a que la evidencia obtenida de estos meta-análisis sea de utilidad clínica muy limitada. Sin embargo, no podemos olvidar que estos estudios controlados por placebo y estos meta-análisis son los que nutren también las guías basadas en la evidencia que pretenden guiar la práctica clínica. Un vistazo a la última edición de estas guías publicada por la ILAE que incluye hasta 64 estudios alea-

torizados controlados por placebo completados en los últimos 72 años y 11 meta-análisis basta para darse cuenta del bajo nivel de evidencia que tenemos, en líneas generales para usar los FAEs analizados en circunstancias específicas y el prolongado tiempo que lleva el encontrar el lugar que corresponde a los nuevos FAEs: sólo dos nuevas incorporaciones en casi 7 años, ZNS y LEV (57).

Especial mención merece el estudio SANAD, un ambicioso ensayo terapéutico aleatorizado realizado en Reino Unido que incluyó casi 1.500 pacientes, con un diseño enfocado inicialmente a comparar el rendimiento de los nuevos FAEs frente a los más veteranos (CBZ y VPA, elegidos como referentes) en el tratamiento de pacientes, niños y adultos, recientemente diagnosticados de epilepsia de cualquier tipo. Este estudio identificó a la lamotrigina y a la oxcarbazepina como alternativas potencialmente superiores a la carbamazepina en epilepsias focales, pero confirmó al ácido valproico como el fármaco más eficaz para el tratamiento de las epilepsias generalizadas y sin clasificar (58-60). Sin embargo, la metodología empleada y la validez de los resultados han sido severamente cuestionados (61, 62).

Los estudios observacionales abiertos, realizados en la práctica clínica habitual, constituyen un modelo alternativo para evaluar el modelo de uso y el rendimiento de los nuevos FAEs en un ambiente más realista que los ensayos clínicos clásicos. La mayoría de los publicados hasta ahora se centran en el seguimiento del uso de un determinado fármaco, generalmente en un solo centro (29, 35, 63-66). Este tipo de estudios, si bien ofrecen un nivel de evidencia científica inferior, y en los que resulta difícil sacar conclusiones sobre la eficacia comparada de los distintos fármacos suelen ser, sin embargo, más útiles desde el punto de vista clínico, ya que la selección de pacientes es similar a la realizada habitualmente en la práctica clínica, sin estar sujeta a los esquemas rígidos de los ensayos clínicos aleatorizados, aportando una visión global del rendimiento de ese compuesto, de su perfil de efectos secundarios y de cómo evitarlos. No olvidemos que estudios observacionales de clase IV han sido determinantes para guiar la práctica clínica, como los que han relacionado el uso de ciertos fármacos con el agravamiento de ciertos tipos de crisis (67, 68). Dado que están centrados en la práctica clínica rutinaria, estos estudios tienen más posibilidades de identificar determinados tipos de pacientes que pueden responder a determinados FAEs o a combinaciones específicas de ellos y generar nuevas hipótesis que puedan ser testeadas en estudios subsiguientes (69).

La contribución de los nuevos FAEs en el control de las epilepsias de difícil control ha sido abordada por un reciente estudio observacional en dos centros italianos de epilepsia. Gilioli y colaboradores (70), estudiaron en una cohorte de 1.155 pacientes el grado de refractariedad según la reciente definición de la ILAE a las sucesivas terapias administradas y el papel de los nuevos FAEs definidos como aquellos introducidos en el mercado en los últimos 20 años y con una duración en el mismo y disponibles durante los últimos tres años. En total, el 25,5% de los pacientes que alcanzaron libertad de crisis estaban tomando FAEs nuevos. Entre aquellos que no respondieron inicialmente a dos o más FAEs, pero que, finalmente

alcanzaron un estado de libertad de crisis, el 52,2% lo consiguió recibiendo un FAE "nuevo". Estos resultados apoyan la idea de que estas nuevas moléculas integradas en esta corriente de pensamiento del uso racional de los fármacos aportan nuevas oportunidades para que los pacientes con crisis refractarias a otros tratamientos acaben alcanzando periodos prolongados de remisión de sus crisis.

¿PROPORCIONAN LOS NUEVOS FAES UN PERFIL DE EFECTOS SECUNDARIOS MEJOR TOLERADO QUE LOS FAES TRADICIONALES?

Los efectos secundarios de los FAEs suelen recibir una atención secundaria, sacrificados ante los criterios de efectividad siendo, en ocasiones, minimizado su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el abandono terapéutico. Habitualmente, se asume que los nuevos productos farmacéuticos deben presentar un perfil de tolerancia mejor que el de los ya existentes, si bien, en el caso concreto de los FAEs no abundan los estudios que demuestren este punto claramente.

Todos los FAEs comparten efectos secundarios sobre el sistema nervioso central como la somnolencia y, especialmente, aquellos que actúan sobre los canales de sodio se asocian frecuentemente a efectos vestibulo-cerebelosos. En la literatura sobre politerapia racional se tiende a minimizar el hecho de que, más allá de diferencias en mecanismos de acción, la ocurrencia de estos efectos adversos es especialmente sensible a la carga medicamentosa, que suele ser un factor determinante en la tolerancia de estos fármacos, sobre todo en terapia combinada. En este sentido, resulta ilustrativo comentar en más detalle que un reciente meta-análisis se ha centrado en evaluar las diferencias de tolerabilidad de un fármaco que lleva comercializado desde los años 90, la oxcarbazepina (OXC), con otros FAEs recientemente aprobados con la misma diana terapéutica, LCM y ESL. A dosis bajas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de estos efectos secundarios. Sin embargo, a las dosis diaria recomendada más elevada (establecida en 1.200 mg/día para OXC, 1.200 mg/día para ESL y 400 mg/día para LCM), la incidencia de estos efectos secundarios que llevaba al abandono del tratamiento, era muy superior en los pacientes tratados con OXC que en pacientes tratados con LCM o ESL. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre LCM y ESL. El hecho de que los mecanismos de acción actualmente atribuidos a LCM y ESL, con una preferencia por la inactivación lenta de los canales de sodio, difieran de la más "tradicional" de inactivación rápida atribuida a la OXC, pudiera ser un factor importante en estas diferencias de tolerabilidad, pero tampoco pueden obviarse diferencias farmacocinéticas importantes entre OXC y ESL, favorables a esta última, que pudieran influir en la aparición de estos efectos adversos, y que incluye la menor inducción hepática de este último en relación a sus parientes de la familia de la carboxamidas, la OXC y CBZ.

De hecho, una tendencia clara en los FAEs introducidos en los últimos 20 años es la de desarrollar moléculas que tengan un metabolismo hepático con muy poco o nulo impacto sobre el sistema hepático del citocromo P450, frente a los fármacos más veteranos como PHT, CBZ y PB con una

gran capacidad inductora para la síntesis de un amplio espectro de enzimas claves para el metabolismo de fármacos y otros xenobióticos como las mono-oxigenasas y diversas enzimas conjugantes.

En los últimos años se han puesto de manifiesto los efectos adversos que implica una activación prolongada de estos sistemas enzimáticos, que no sólo están presentes en el hígado, sino también en intestino, pulmones y riñón (71). Por tanto, estos procesos de inducción enzimática tienen repercusiones sistémicas extendidas, afectando a enzimas involucradas en vías metabólicas endógenas que pueden alterar el metabolismo óseo, las hormonas sexuales y los marcadores de lípidos. Además, estos inductores, reducen la vida media y acción de muchos fármacos lipo y no liposolubles, incluyendo anticoagulantes, citotóxicos, analgésicos, antivirales, anticonceptivos orales, glucocorticoides, inmunosupresores, estatinas, anti-hipertensivos y fármacos psicoactivos. De este modo, es posible que los FAEs inductores estén contribuyendo al desarrollo y perpetuación de comorbilidades, incluyendo osteoporosis, disfunciones sexuales y enfermedades cardiovasculares (72). Los efectos marcados de los compuestos clásicos sobre estos sistemas hepáticos del citocromo P450, en ocasiones contrapuestos y/o competitivos, son responsables de la mayoría de interacciones farmacocinéticas encontradas con estos fármacos y son, sin duda, una de las causas de que las combinaciones en politerapia anteriores a los años 80 fueran mucho peor toleradas que las posibles combinaciones disponibles en la actualidad.

La preocupación sobre los efectos de los FAEs sobre la salud ósea de nuestros pacientes es relativamente reciente, pero muy relevante ya que las personas con epilepsia tienen aproximadamente un riesgo de fractura ósea entre dos y seis veces superior al riesgo de fractura ósea de la población general (73). Además de que las crisis *per se* implican más riesgo de caídas y traumatismos, el uso de FAEs inductores, especialmente CBZ, PHT o PB, tiene un efecto negativo en esta faceta. La inducción de estos sistemas enzimáticos aumenta el catabolismo hepático de la 25-hidroxi-vitamina D, provocando una disminución de la absorción de calcio, aumento de niveles de hormona paratiroidea y alteración del metabolismo óseo (74). Otros fármacos como topiramato y valproato también se han relacionado con efectos adversos sobre el metabolismo óseo, mientras que lamotrigina y LEV parecen no tener una influencia negativa (74-76).

Uno de los campos más preocupantes es el efecto que pueden tener estos FAEs inductores en los factores de riesgo cardiovascular, especialmente dado que los pacientes con epilepsia tienen mayor morbilidad y mortalidad relacionada con accidentes cerebrovasculares (71). Pacientes con epilepsia que recibieron tratamientos prolongados con CBZ, PHT o VPA, pero no con LTG, mostraban marcadores de riesgo vascular elevado (colesterol, alteraciones del ácido fólico y homocisteína) que pueden contribuir a la aceleración del proceso de aterosclerosis, y que se asocian significativamente con la duración del tratamiento (77-82). En concreto, pacientes tratados con PHT presentan un riesgo significativamente mayor de sufrir un accidente cerebrovascular que los que reciben CBZ o VPA (83).

Son necesarios más estudios para evaluar la repercusión de los FAEs no

inductores en estos efectos. Sin embargo, dado que la asociación de estos efectos adversos con los FAEs inductores parece suficientemente clara, su posición en el tratamiento de la epilepsia es cuestionada. Un reciente estudio de meta-análisis (84) demostró que no existe evidencia que apoye una superioridad de la eficacia de los FAEs inductores frente a los no-inductores, que ofrecen tasas de eficacia similares tanto en cuanto a libertad de crisis como a reducción de crisis al 50%. Por tanto, a igualdad de eficacia, ¿por qué usar un FAE inductor, con más interacciones farmacocinéticas y efectos secundarios, si hay opciones terapéuticas más seguras? A la vista de la información disponible en la actualidad, parece recomendable iniciar tratamiento con FAEs no inductores, pero... ¿estaría justificado el cambio a FAEs no inductores en pacientes bien controlados? Para tratar de contestar esta pregunta, debemos considerar que un cambio de medicación en estas circunstancias no está exento de riesgos y debe valorarse individualmente. En un reciente estudio observacional, no aleatorizado, en pacientes libres de crisis que fueron cambiados de FAEs inductores (CBZ y PHT) a no-inductores (LTG, LEV, TPM), tuvieron recurrencias de las crisis en 5 (21,7%) de los 23 pacientes, mientras que en el grupo de pacientes control que no realizaron el cambio de medicación, tan solo 2 (4,3%) sufrieron recurrencia de las crisis. El riesgo estimado del cambio de medicación era pues del 18% (21). No parece, de momento, que la evidencia disponible pueda apoyar de manera general un cambio de medicación en estas condiciones, sino que debe valorarse el riesgo individualmente.

Una de las tareas pendientes del tratamiento de la epilepsia es llegar a disponer de suficientes opciones terapéuticas seguras para poder tratar a mujeres durante su embarazo sin que este tratamiento aumente las posibilidades de malformaciones y el futuro desarrollo cognitivo en la descendencia (85). La información sobre estos aspectos de seguridad de los FAEs es difícil de obtener y necesita de estudios colaborativos muy extensos tanto en reclutamiento como en seguimiento de los pacientes. De las nuevas opciones terapéuticas tan solo hay evidencia contrastada sobre la LTG (85) y, de forma preliminar con el LEV (86), al menos dentro de cierto rango de dosis. También ha aparecido información relativamente favorable para la gabapentina (GBP) aunque este estudio también incluye pacientes tratadas por dolor neuropático (87). Es fundamental seguir progresando en estos aspectos y acumular más información sobre el tratamiento más idóneo en estas condiciones.

Una manera racional de evaluar la tolerabilidad de un FAE es examinar sus curvas de retención a lo largo del tiempo, que nos da una idea combinada de su eficacia y tolerabilidad. De entre los nuevos FAEs, el análisis realizado por Chung et al. mostraba una retención a dos años que parece ser superior para la LTG (74,1%), seguido de la ZNS (60,2%), OXC (58,8%), LEV (53,6%), y TPM (44,2%) (88). Pero otros estudios apuntan a que la retención a largo plazo de LEV y LCM es similar a la de LTG (89, 90). Un reciente estudio apunta que la retención de LCM era del 62% a un año, 45% a dos años y 35% a tres años, lo que coloca a este FAE, cuando se compara con controles históricos del mismo centro, su mismo centro con tasas de retención similares a LTG, TPM, PGB y ZNS (91). Más estudios son necesarios que incluyan más pacientes para poder demostrar una clara superioridad de alguno de estos fármacos.

¿SON LOS FAES MÁS MODERNOS BENEFICIOSOS DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL COSTE BENEFICIO?

La epilepsia es un trastorno crónico que requiere tratamiento a largo plazo con las consecuencias económicas que esto supone al individuo, al sistema de salud y a la sociedad en general (92). En este sentido, las evaluaciones de coste beneficio del uso de los fármacos disponibles y de los recursos empleados para tratar las personas con epilepsia tienen una mayor importancia, especialmente ahora que la austeridad económica es una realidad social prácticamente global. Cuando los estudios económicos ponen en la balanza todos los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad laboral en epilepsia, la balanza puede ser positiva para los nuevos FAEs, al menos para algunos de ellos, como el LEV (93) o la LCM (94), aunque fue negativo para otros como la RTG retigabina (95). La información es aún incompleta, pero se estima que tan sólo sería necesario un efecto positivo adicional moderado en cuanto al control de crisis que generase una mejoría de la tasa de absentismo laboral para que los resultados se inclinen a favor de estos FAEs (93).

Si bien los costes indirectos asociados con la epilepsia, principalmente la jubilación prematura, son netamente superiores a los costes directos derivados del tratamiento (tanto farmacológico como hospitalizaciones), la facilidad de recorte presupuestario en estas partidas hace que se ajusten cada vez más los precios de los fármacos. En este sentido, se van imponiendo cada vez más trabas al acceso a los nuevos FAEs por motivos económicos, lo que resulta injusto dado que las nuevas terapias, aunque tengan efecto moderado pueden conseguir resultados individuales muy buenos. Además, aún no se ha introducido en estas ecuaciones los efectos potenciales del uso de FAEs no inductores en la reducción del gasto farmacéutico relacionado con otras comorbilidades, como los hipolipemiantes, como vimos en la anterior sección.

Un reciente estudio en Alemania (96), aborda los cambios en cuestión de utilización de recursos y patrones de prescripción de FAEs en un plazo de 5 años, demostrando variaciones interesantes en la distribución de los costes directos y en los patrones de prescripción, con un aumento de la prescripción de los FAEs "nuevos" relacionados con cambios coyunturales, mientras que los costes indirectos, mucho más abundantes, permanecen sin cambios en las cohortes con epilepsia activa. A pesar de esta tendencia a la prescripción de los nuevos FAEs, el coste farmacológico no aumentó en relación al periodo de 2003, con costes estables alrededor de 600€ por paciente por 3 meses a pesar de que el patrón de los compuestos utilizados había cambiado claramente, con una disminución significativa

de los FAEs inductores del 34,5% en 2003 a 12,7% en 2008. De igual manera los fármacos más veteranos habían bajado cuota de mercado desde el 55,4% en 2003 al 30,6% en 2008. En ambos periodos de tiempo, la mayoría de los pacientes estaban en un régimen de politerapia, con tan solo 39,6 y el 30,5% en 2003 y 2008 respectivamente en tratamiento en monoterapia. La introducción de los genéricos podría haber jugado un papel importante en estas cifras, pero no se debe pasar por alto que los costes de hospitalización derivados de la reforma del sistema de retribución en el sector sanitario era el factor dominante de los costes directos. Estos datos prueban que reformas estructurales en el sector sanitario, pueden tener un impacto mucho más importante en la factura total del gasto sanitario que modificaciones en el coste de los medicamentos.

CONCLUSIONES

La introducción de 16 nuevos FAEs en el mercado en las dos últimas décadas, si bien no parece haber conseguido modificar sustancialmente la tasa de pacientes que quedan libres de crisis, sí que parece haber ofrecido mejoras en cuanto a su tolerabilidad, con FAEs que presentan menos interacciones medicamentosas con otros fármacos y con procesos endógenos. Actualmente, comienza a acumularse evidencia suficiente para aconsejar el inicio de tratamiento con fármacos que no utilicen para su metabolismo los procesos de inducción enzimática hepática, si bien aún se necesitan estudios más extensos y amplios para guiarnos en estas cuestiones. No cabe duda de que disponer de nuevos FAEs ha ampliado nuestra paleta terapéutica, con nuevas posibles combinaciones, de modo que se nos facilita notablemente el proceso de selección del mejor fármaco disponible para cada paciente, de manera personalizada. Esperemos que el acceso a estos medicamentos sea universal, de modo que el beneficio de esta selección individualizada llegue al mayor número de nuestros pacientes. Posiblemente, sólo la llegada de fármacos anti-epileptógenos llegará a marcar una diferencia significativa en cuanto a la efectividad en el tratamiento de nuestros pacientes, aunque aún tendremos que esperar un poco más para ver esta terapia disponible en nuestro vademecum.

No podemos olvidar que la búsqueda e introducción de nuevos FAEs en el mercado continúa siendo una obligación ya que debemos seguir respondiendo a una demanda aún no resuelta: la de dejar a todos nuestros pacientes sin crisis por periodos prolongados de tiempo y, sobre todo, la de lograr mejorar significativamente la calidad de vida de nuestros pacientes. Esperemos que algún día encontremos la manera de liberar a Sísifo de su castigo milenario...

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harden, C., A Lesson from "The Brodie Ultimatum": The Locus of Control for Epilepsy is Outside the Therapeutic Alliance. *Epilepsy Curr*, 2013. 13(1): p. 17-9.
2. Schmidt, D.yM. Sillanpaa, Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*, 2012. 25(2): p. 159-63.
3. Kwan, P., et al., Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 919-26.
4. Schiller, Y.yY. Najjar, Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past

treatment history. *Neurology*, 2008. 70(1): p. 54-65.

5. Kwan, P.yM.J. Brodie, Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000. 342(5): p. 314-9.
6. Mohanraj, R.yM.J. Brodie, Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure*, 2003. 12(7): p. 413-43.
7. Brodie, M.J., et al., Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy.

Neurology, 2012. 78(20): p. 1548-54.

8. Brodie, M.J., Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia*, 2013. 54 Suppl 2: p. 5-8.
9. Luciano, A.L.y.S.D. Shorvon, Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*, 2007. 62(4): p. 375-81.
10. Callaghan, B.C., et al., Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 2007. 62(4): p. 382-9.
11. Schiller, Y., Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch Neurol*, 2009. 66(10): p. 1233-9.
12. Callaghan, B., et al., Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*, 2011. 52(3): p. 619-26.
13. Brodie, M.J., Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 2010. 19(10): p. 650-5.
14. Pammolli, F., et al., The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov*, 2011. 10(6): p. 428-38.
15. Scannell, J.W., et al., Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*, 2012. 11(3): p. 191-200.
16. Loscher, W.y.D. Schmidt, Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 2011. 52(4): p. 657-78.
17. Brodie, M.J.y.P. Kwan, Newer drugs for focal epilepsy in adults. *BMJ*, 2012. 344: p. e345.
18. Brodie, M.J., et al., Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2007. 68(6): p. 402-8.
19. Brodie, M.J., Meta-Analyses of Antiepileptic Drugs for Refractory Partial (Focal) Epilepsy: an Observation. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.
20. Beyenburg, S., et al., Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2010. 51(1): p. 7-26.
21. Wang, S.P., et al., Seizure recurrence and remission after switching antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. 187-93.
22. French, J.A.y.E. Faught, Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: p. 63-8.
23. St Louis, E.K., Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol*, 2009. 7(2): p. 96-105.
24. Brodie, M.J.y.G.J. Sills, Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*, 2011. 20(5): p. 369-75.
25. Reynolds, E.H.y.S.D. Shorvon, Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia*, 1981. 22(1): p. 1-10.
26. Deckers, C.L., et al., Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*, 2001. 42(11): p. 1387-94.
27. Deckers, C.L., et al., Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*, 1997. 38(5): p. 570-5.
28. Deckers, C.L., et al., Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res*, 2003. 53(1-2): p. 1-17.
29. Stephen, L.J.y.M.J. Brodie, Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr Opin Neurol*, 2012. 25(2): p. 164-72.
30. Brodie, M.J., et al., Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*, 2011. 21(4): p. 331-41.
31. Stafstrom, C.E., Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(2): p. 157-63.
32. Jonker, D.M., et al., Synergistic combinations of anticonvulsant agents: what is the evidence from animal experiments? *Epilepsia*, 2007. 48(3): p. 412-34.
33. Czuczwar, S.J., et al., Pharmacodynamic interactions between antiepileptic drugs: preclinical data based on isobolography. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009. 5(2): p. 131-6.
34. Giussani, G.y.E. Beghi, Does mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013. 12(3): p. 426-35.
35. Stephen, L.J., et al., Antiepileptic drug combinations--have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res*, 2012. 98(2-3): p. 194-8.
36. Poolos, N.P., et al., Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology*, 2012. 78(1): p. 62-8.
37. Brigo, F., et al., When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*, 2013. 27(3): p. 439-42.
38. Pitkanen, A.y.K. Lukasiuk, Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 2011. 10(2): p. 173-86.
39. Perucca, P.y.F.G. Gilliam, Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012. 11(9): p. 792-802.
40. Leppik, I.E.y.C.A. Hovinga, Extended-release antiepileptic drugs: a comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. 28-35.
41. Cramer, J.A., et al., The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*, 2002. 3(4): p. 338-342.
42. Carpentier, N., et al., Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. e20-3.
43. Eriksson, K., et al., Fosphenytoin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009. 5(6): p. 695-701.
44. Trinka, E., The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia*, 2007. 48 Suppl 8: p. 49-51.
45. Trinka, E.y.I. Dobesberger, New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord*, 2009. 2(2): p. 79-91.
46. Hofler, J.y.E. Trinka, Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*, 2013. 54(3): p. 393-404.
47. Clark, A.M., et al., Intravenous topiramate: Comparison of pharmacokinetics and safety with the oral formulation in healthy volunteers. *Epilepsia*, 2013. 54(6): p. 1099-105.
48. Trinka, E., What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia*, 2011. 52 Suppl 8: p. 35-8.
49. Shorvon, S., Guidelines for status epilepticus: are we there yet? *Neurocrit Care*, 2012. 17(1): p. 1-2.
50. Shorvon, S., Clinical trials in acute repetitive seizures and status epilepticus. *Epileptic Disord*, 2012. 14(2): p. 138-47.
51. Cock, H.R., Established status epilepticus treatment trial (ESETT). *Epilepsia*, 2011. 52 Suppl 8: p. 50-2.
52. Costa, J., et al., Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2011. 52(7): p. 1280-91.
53. Rheims, S., et al., Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2011. 52(2): p. 219-33.
54. Gao, L., et al., Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*, 2013. 103(1): p. 31-44.
55. Bodalia, P.N., et al., Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic

Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.

56. Zaccara, G., et al., Network Meta-Analysis and the Comparison of Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Treatment of Refractory Focal Epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.

57. Glauser, T., et al., Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013. 54(3): p. 551-63.

58. Marson, A.G., et al., The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9566): p. 1000-15.

59. Marson, A.G., et al., The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9566): p. 1016-26.

60. Chadwick, D.y.T. Marson, Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia*, 2007. 48(7): p. 1259-63.

61. Panayiotopoulos, C.P., Evidence-based epileptology, randomized controlled trials, and SANAD: a critical clinical view. *Epilepsia*, 2007. 48(7): p. 1268-74.

62. Perucca, E., et al., Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study. *Lancet*, 2007. 370(9584): p. 313; author reply 315-6.

63. Stephen, L.J., et al., Adjunctive pregabalin for uncontrolled partial-onset seizures: findings from a prospective audit. *Acta Neurol Scand*, 2011. 124(2): p. 142-5.

64. Stephen, L.J., et al., A prospective audit of adjunctive zonisamide in an everyday clinical setting. *Epilepsy Behav*, 2010. 17(4): p. 455-60.

65. Stephen, L.J., et al., Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav*, 2011. 22(3): p. 499-504.

66. Villanueva, V., et al., Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*, 2012. 23(3): p. 298-304.

67. Somerville, E.R., Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: p. 31-6.

68. Gelisse, P., et al., Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2004. 45(10): p. 1282-6.

69. Garcia-Morales, I., et al., Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures. *Seizure*, 2011. 20(10): p. 801-4.

70. Gilioli, I., et al., Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2012. 53(4): p. 733-40.

71. Brodie, M.J., et al., Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. 11-27.

72. Verrotti, A., et al., Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol*, 2011. 31(4): p. 519-27.

73. Pack, A., Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure*, 2008. 17(2): p. 181-6.

74. Verrotti, A., et al., Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010. 112(1): p. 1-10.

75. Sheth, R.D.yB.P. Hermann, Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2007. 37(4): p. 250-4.

76. Koo, D.L., et al., Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy.

Epilepsy Res, 2013. 104(1-2): p. 134-9.

77. Mintzer, S., et al., B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2012. 24(3): p. 341-4.

78. Mintzer, S., et al., Conversion from enzyme-inducing antiepileptic drugs to topiramate: effects on lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Res*, 2012. 98(1): p. 88-93.

79. Lopinto-Khoury, C.yS. Mintzer, Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol*, 2010. 12(4): p. 300-8.

80. Mintzer, S., Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(2): p. 164-9.

81. Mintzer, S.yR.T. Mattson, Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: p. 42-50.

82. Mintzer, S., et al., Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol*, 2009. 65(4): p. 448-56.

83. Chuang, Y.C., et al., Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*, 2012. 53(1): p. 120-8.

84. Beyenburg, S., et al., Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2012. 53(3): p. 512-20.

85. Tomson, T.yD. Battino, Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012. 11(9): p. 803-13.

86. Mawhinney, E., et al., Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013. 80(4): p. 400-5.

87. Fujii, H., et al., Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*, 2013. 80(17): p. 1565-70.

88. Chung, S., et al., Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2007. 16(4): p. 296-304.

89. Flores, L., et al., Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure*, 2012. 21(7): p. 512-7.

90. Simister, R.J., et al., Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behav*, 2007. 10(2): p. 336-9.

91. Novy, J., et al., Long-term retention of lacosamide in a large cohort of people with medically refractory epilepsy: A single centre evaluation. *Epilepsy Res*, 2013.

92. Duncan, J.S., Epilepsy in 2010: Refinement of optimal medical and surgical treatments. *Nat Rev Neurol*, 2011. 7(2): p. 72-4.

93. Bolin, K.yL. Forsgren, The cost effectiveness of newer epilepsy treatments: a review of the literature on partial-onset seizures. *Pharmacoeconomics*, 2012. 30(10): p. 903-23.

94. Simoens, S., et al., Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium. *CNS Drugs*, 2012. 26(4): p. 337-50.

95. Craig, D., et al., Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial-onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, 2013. 31(2): p. 101-10.

96. Strzelczyk, A., et al., Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav*, 2013. 27(3): p. 433-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

USO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS GENÉRICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA: VENTAJAS, LIMITACIONES Y REGULACIONES

USE OF GENERICS IN EPILEPSY TREATMENT: ADVANTAGES, LIMITATIONS AND REGULATIONS

DRA. ELZA MARCIA YACUBIAN (1)

1. Universidad Federal de Sao Paulo. Brasil.

Email: yacubian@terra.com.br

RESUMEN

Ha habido debates importantes sobre bioequivalencia y sustitución de ciertos medicamentos de índice terapéutico estrecho, tales como los fármacos antiepilépticos. En este artículo revisamos los conceptos por detrás del tratamiento de la epilepsia, haciendo hincapié en las características específicas de estos medicamentos, así como los datos relacionados con las crisis epilépticas y el umbral epiléptico individual. Estas condiciones pueden volver vulnerables a los pacientes con epilepsia cuando se cambia sus fórmulas farmacéuticas, ya sea entre las de marca a los productos genéricos o similares y viceversa, así como entre los genéricos entre sí.

Palabras clave: Fármacos antiepilépticos, genéricos, bioequivalencia, intercambiabilidad.

SUMMARY

There has been considerable debate about bioequivalence and generic substitution of certain narrow therapeutic index drugs such as the antiepileptic drugs. Here we review concepts behind epilepsy treatment emphasizing specific characteristics of these medications as well as data related to seizures and individual epileptic threshold. These conditions may make patients with epilepsy vulnerable when switching of formulations is conducted, either between brand to

generic or similar products and vice versa as well as between generics each other.

Key words: Antiepileptic drugs, generics, bioequivalence, interchangeability.

INTRODUCCIÓN

El **Medicamento genérico** es aquel similar a un producto de referencia, innovador o de marca, con el cual pretende ser intercambiable. Generalmente producido después de la expiración o renuncia de la protección de patentes u otros derechos de propiedad, es designado con el nombre científico del fármaco. El **medicamento de referencia, innovador o de marca** contiene una entidad química (fármaco) originalmente investigado y desarrollado por el laboratorio de fabricación, que es responsable de los estudios pre-clínicos y clínicos en los cuales se demostró la eficacia y la seguridad para las indicaciones y condiciones clínicas. Para la aceptación de un fármaco genérico, las autoridades reguladoras requieren la prueba de su eficacia, seguridad y calidad, así como pruebas de su bioequivalencia con el medicamento de referencia. **Producto farmacéutico similar** es el producto patentado que contiene los mismos ingredientes activos del producto de referencia, con la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, dosis e indicación terapéutica, siendo equivalente al fármaco registrado en la agencia federal responsable de la vigilancia sanitaria. Estos fármacos sólo se diferencian de los productos de marca en las características relacionadas con el tamaño y la forma de las partículas, la vida útil, el envasado, el etiquetado, excipientes

y vehículos. Para los medicamentos similares es obligatorio el uso de un nombre comercial, estando prohibido el uso del nombre genérico (1).

Para las autoridades sanitarias, para ser considerados bioequivalentes, los parámetros farmacocinéticos representados por el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}) del fármaco similar o genérico y su respectivo producto de referencia, deben estar contenidos en el intervalo de confianza del 90% (IC del 90%) dentro del límite del 80% al 125%. Esto significa que para ser aceptados como bioequivalentes, los valores extremos del intervalo de confianza del 90% para la relación entre la media geométrica del ABC prueba/ABC referencia y C_{máx} prueba/C_{máx} referencia debe ser > 0,8 y <1, 25 (Figura 1).

La bioequivalencia, en la mayoría de los casos, particularmente para el tratamiento de condiciones agudas, asegura que el medicamento genérico es terapéuticamente equivalente al producto de referencia; es decir, tiene la misma eficacia clínica y seguridad. La bioequivalencia certifica que ambos tienen la misma biodisponibilidad, definida como la cantidad y la velocidad a la que el ingrediente activo es absorbido a partir de una fórmula farmacéutica y se convierte en disponible en el sitio de acción. Los productos que tienen su bioequivalencia y biodisponibilidad demostradas serán considerados intercambiables. La intercambiabilidad es la propiedad que garantiza al paciente calidad, seguridad y eficacia cuando se cambia el producto de referencia por un medicamento bioequivalente a él, considerado terapéuticamente equivalente (1).

En la práctica clínica, una de las cuestiones más importantes y discutidas con el objetivo de minimizar los costes es la sustitución de las fórmulas farmacéuticas. Esta cuestión es particularmente importante en el tratamiento de enfermedades crónicas y graves tales como la epilepsia (2-4). ¿La modificación de las fórmulas puede ser peligrosa para los

pacientes con trastornos como la epilepsia? ¿Tal sustitución podría poner en peligro la seguridad y/o eficacia del tratamiento? ¿Es necesaria la monitorización cuando de hecho se cambian las fórmulas?

La respuesta a estas preguntas requiere el análisis de situaciones tales como las que se presentan en la Figura 2.

En una extensa revisión de la literatura, Dios et al. (5) encontraron que la mayoría de los estudios sobre la sustitución de los fármacos antiepilepticos (FAEs) consiste en informes de casos clínicos o series de casos descritos por la presencia de eventos adversos o descompensación clínica representada por el incremento de las crisis en el momento de la sustitución. En la actualidad, existen pocos estudios controlados y la evidencia disponible se basa principalmente en la opinión de expertos. Sin embargo, hay evidencias de problemas cuando se producen cambios de fórmulas farmacéuticas en la epilepsia. En un estudio con 251 pacientes a los que se les sustituyó sus FAEs por genéricos, Crawford et al. (6) reportaron que el 10,8% de ellos tenía un problema atribuible a este cambio confirmado y el 9,9%, un problema no confirmado. Estos autores sugirieron que los efectos negativos de la prescripción de un genérico se sobreponían al ahorro en los costes (6).

Los FAEs tradicionales tienen características que los hacen difíciles de reemplazar, representadas por índice terapéutico estrecho, poca solubilidad en agua y cinética no lineal.

Para entender el significado de índice terapéutico estrecho es necesario introducir el concepto de índice terapéutico. **Índice terapéutico (IT)** es la relación de la concentración del fármaco eficaz en el 50% de los sujetos (CE50) y la concentración tóxica para el 50% de estos (CT50). Por lo tanto, $IT = CE50/CT50$. Algunos fármacos antiepilepticos tienen un rango

FIGURA 1. COMPARACIÓN DE LOS RANGOS TERAPÉUTICOS DE TRES FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

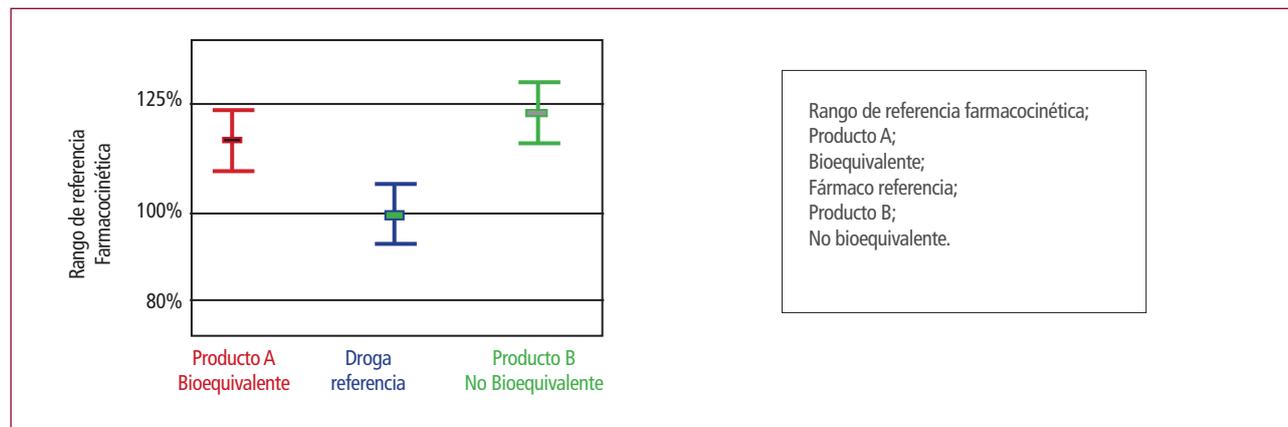


Figura 1. El producto A será bioequivalente al de referencia, ya que el Intervalo de Confianza del 90% de su relación ABC prueba/ABC referencia y C_{máx} prueba/C_{máx} referencia está en el intervalo del 80-125%. El producto B no será bioequivalente, ya que el Intervalo de Confianza del 90% de su ABC prueba/ABC referencia y C_{máx} prueba/ C_{máx} referencia está fuera de los límites del 80-125%.

FIGURA 2. COMPARACIÓN DE LOS RANGOS TERAPÉUTICOS DE CUATRO FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

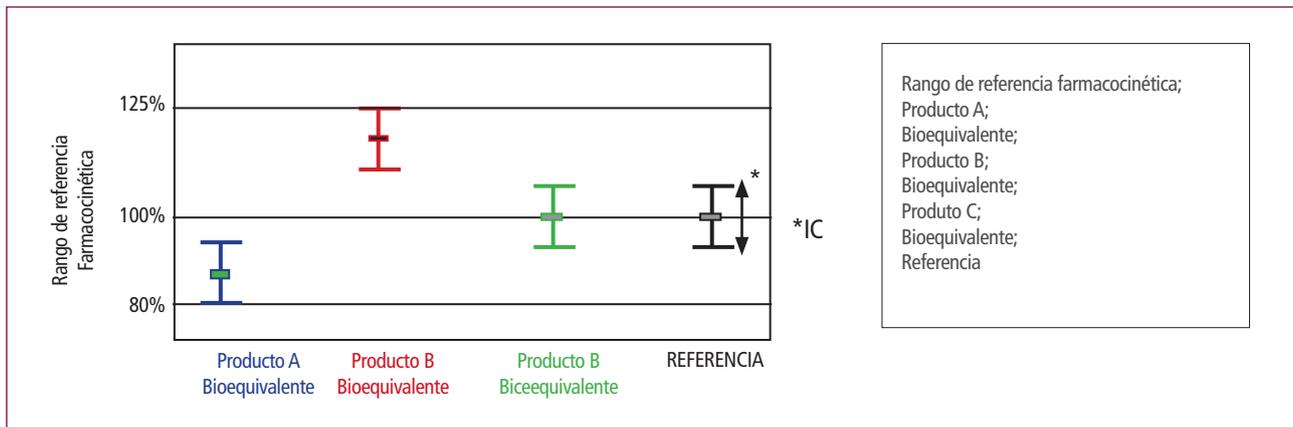


Figura 2. En teoría, es posible que un paciente presente un incremento de casi un 50% en la concentración sérica cuando cambia un fármaco genérico de baja biodisponibilidad (A) por un fármaco de biodisponibilidad alta (B). Esta sustitución puede promover la ocurrencia de eventos adversos, en este caso manifestados por toxicidad. En la situación opuesta, podrían aparecer crisis epilépticas.

estrecho en el que se controlan las crisis sin toxicidad. El "rango terapéutico" de un FAE es un intento de trasladar el concepto experimental de IT a la clínica. Su uso en la práctica clínica es limitado y puede inducir a errores en pacientes individuales. Muchos pueden tolerar y requerir concentraciones séricas superiores al rango terapéutico habitual, mientras que otros conseguirán el control de crisis o presentarán eventos adversos en concentraciones de FAEs por debajo de sus límites inferiores.

Un fármaco es considerado como de índice terapéutico estrecho cuando la relación entre la concentración tóxica más baja, en la cual se produce comúnmente toxicidad clínica, y la concentración que proporciona efecto terapéutico es ≤ 2 . Ejemplos de tales FAEs son fenitoína [IT = concentración tóxica mínima (20 mg/L)/concentración efectiva (10 mg/L) = 2]; carbamacepina [IT = concentración tóxica mínima (8 mg/L)/concentración efectiva (4 mg/L) = 2] y el ácido valproico [IT = concentración tóxica mínima (100 mg/L)/concentración efectiva (50 mg/L) = 2].

Para un medicamento de IT estrecho y/o con el metabolismo saturable, sería más conveniente exigir límites de bioequivalencia más estrechos. La fenitoína es un FAE con problemas terapéuticos potenciales por alteraciones en su biodisponibilidad cuando cambia sus fórmulas farmacéuticas por su baja solubilidad en agua, por su metabolismo saturable y IT estrecho. Tales problemas se revelaron en 1968, cuando, en Australia, ocurrió un brote de intoxicación por fenitoína en el momento del intercambio del excipiente de calcio sulfato por lactosa en la formulación de referencia. Como resultado, hubo aumento sustancial en la biodisponibilidad y en la concentración sérica de fenitoína hasta 80% a 100%, de modo que 51 pacientes presentaron ataxia, diplopía y vómitos con concentraciones de fenitoína sérica por encima de 20 mg/L. Con el regreso del excipiente original, ocurrió una remisión completa de los síntomas (7).

Las diversas fórmulas de fenitoína difieren con respecto a varios factores: la forma de la sal (sal de sodio o ácido libre), fórmula (comprimido, cápsula, suspensión), contenido de fenitoína, tamaño y forma de sus partículas, y otras características de la formulación (aglutinantes, excipientes, lubricantes, etc.), tiempo de disolución y velocidad de desintegración, entre otros. Todas estas características afectan a la biodisponibilidad de las formulaciones de fenitoína y deben ser consideradas en cada cambio de una fórmula para otra (8-10).

La carbamacepina también es insoluble en agua, tiene IT estrecho y cinética parcialmente no lineal mientras que el valproato parece ser más fácilmente sustituido, ya que es soluble en agua y no satura sus vías metabólicas. Sin embargo, el ácido valproico también tiene IT estrecho. Hay un informe incidental de recurrencia de crisis epilépticas después de reemplazar Depakene® por una formulación genérica de ácido valproico (11). Sin embargo, no hubo diferencias en la biodisponibilidad o en el control de crisis en el cambio de una fórmula de referencia de ácido valproico y una fórmula genérica en 64 pacientes con retraso mental (12). En un reporte de caso, Sherwood et al. (13) informaron un aumento del número de efectos adversos gastrointestinales después de cambiar una fórmula genérica de ácido valproico.

La demostración de la bioequivalencia por los FAEs no significa intercambiabilidad. Un ejemplo es lo que ocurrió con dos formulaciones de fenitoína que habían demostrado ser bioequivalentes en sujetos sanos, en ayunas. Cuando la misma dosis de fármaco (100 mg) se ingirió después de una comida grasa, hubo una diferencia del 13% en la biodisponibilidad relativa. Sin embargo, debido a su cinética no lineal, se calculó que 13% de esta diferencia en la biodisponibilidad causó una reducción del 37% en las concentraciones plasmáticas de los niveles de fenitoína. Consecuentemente, hubo una caída por debajo del "rango terapéutico" en el 46% de

los pacientes (14). Del mismo modo Mayer et al. (15) demostraron diferencias significativas con dos fórmulas de carbamacepina administradas a 13 pacientes. Aunque bioequivalentes en términos de farmacocinética, ocho de ellos presentaron eventos adversos como mareos, náuseas, ataxia, diplopía, nistagmo después de cambiar las fórmulas.

Los nuevos FAEs no tienen el "perfil de riesgo" de los medicamentos afectados por problemas de biodisponibilidad como insolubilidad en agua y cinética no lineal. Lamotrigina, oxcarbacepina, gabapentina y topiramato también no tienen IT estrecho. Sin embargo, la relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de los FAEs no se han establecido completamente. La cinética de estos últimos es lineal (con excepción de la gabapentina, que satura las enzimas responsables de su absorción) y la absorción oral es satisfactoria. Hay indicios de que pueden ocurrir problemas cuando sus formulaciones son sustituidas (16). Es posible que aquí el problema se produzca debido al concepto de umbral terapéutico estrecho individual. Según este concepto, los individuos con alta propensión a crisis solamente alcanzarán el control de las mismas en los límites superiores de los rangos terapéuticos. Esto significa que estrechan su margen terapéutico de los FAEs, incluso de aquellos con gran índice terapéutico.

Andermann et al. (16) compararon productos de marca con genéricos en un estudio cuyos objetivos fueron (a) cuantificar y comparar las tasas de retorno al producto original de FAEs en las farmacias después de haber sido cambiados por FAEs genéricos u otros fármacos, y (b) evaluar las implicaciones clínicas del cambio de una fórmula de lamotrigina de marca (Lamictal®) a una de lamotrigina genérica y comprobar si aparecen signos sugerentes de sus consecuencias. La lamotrigina fue uno de los primeros FAEs de nueva generación que tuvo versiones genéricas. En este estudio, los autores utilizaron datos de farmacias públicas de la provincia de Ontario en Canadá y calcularon las tasas de retorno de una fórmula genérica de un FAE a una fórmula de marca [Lamictal®, Frisium® (clobazam), y Depakene® (ácido valproico)] comparándolas con otros fármacos utilizados crónicamente como para el tratamiento de hiperlipidemia (Zocor®; simvastatina) y depresión (Prozac® (fluoxetina) y Celexa® (citalopram), desde enero de 2002 hasta marzo de 2006. Investigaron también la demanda de estos medicamentos en la farmacias y las dosis de FAEs en pacientes tratados con lamotrigina que regresaron a la fórmula de marca, es decir, Lamictal®, en comparación con aquellos que continuaron con la formulación genérica. De los 1.354 pacientes a los que se prescribió lamotrigina genérica, el 12,9% volvieron al Lamictal®. Las tasas de retorno de los otros FAEs fueron aproximadamente el 20% para el clobazam y el ácido valproico. Las tasas de retorno entre los FAEs fueron sustancialmente más altas que las de otros medicamentos no antiepilépticos (de 1,5 a 2,9%) (Figura 3).

Se observó además un aumento significativo de las dosis de lamotrigina después de la sustitución del producto de marca por genéricos en los que no regresaron al medicamento de marca (6,2%, $p < 0,0001$). Los resultados de este estudio interesante reflejan la dificultad para aceptar

FIGURA 3. COMPARACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS, ANTIDEPRESIVOS Y ANTILIPIDÉMICO

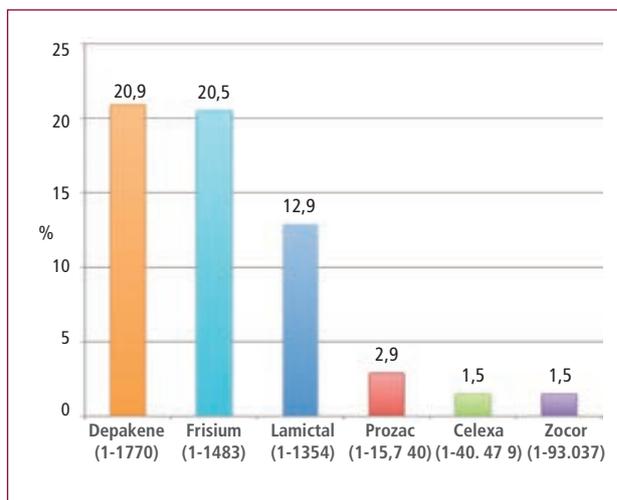
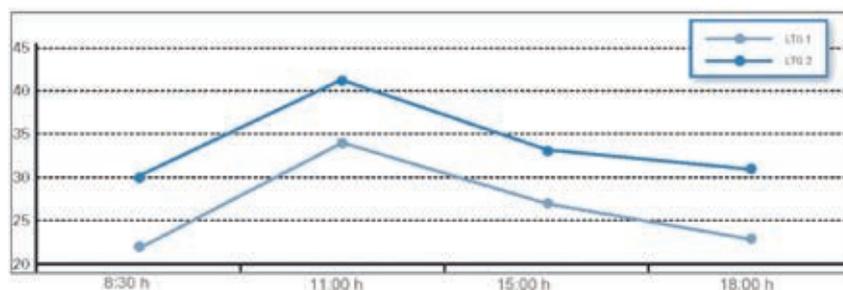


Figura 3. Cambio de los medicamentos para volver a la fórmula de marca después de la administración de uno o más genéricos en la provincia de Ontario, Canadá. Modificado de Andermann et al. *Epilepsia* 48(3): 464-469, 2007.

el intercambio de FAEs de marca por los compuestos genéricos. Estos resultados también pueden ser indicativos de lo que puede haber sido un aumento de la toxicidad y/o pérdida de control de las crisis epilépticas después del cambio a fórmulas genéricas de los FAEs.

También con la lamotrigina se llevó a cabo en Dinamarca un estudio farmacocinético que incluyó seis pacientes en los que fue posible comparar los patrones farmacocinéticos de las fórmulas de referencia de la lamotrigina y diversas formulaciones genéricas (17). Eran pacientes que habían informado problemas con el cambio de formulaciones o cuyos médicos sospecharon de su ocurrencia por constatar signos de intoxicación o falta de eficacia, es decir, la aparición de crisis por ocasión del cambio. En estos seis pacientes fueron verificados perfiles de los niveles séricos diarios de lamotrigina en muestras de suero recogidas cada 3 o 4 horas durante 24 horas, lo que permitió la evaluación de los parámetros: $C_{máx}$, $C_{mín}$, $C_{máx}/mín$ y C_x . Uno de los casos estudiados fue el de un paciente de 25 años con deterioro neurológico y epilepsia con crisis focales y generalizadas que usaba lamotrigina en monoterapia, en la dosis de 500 mg/día. Se quejó de que, después de cambiar la fórmula de referencia por una formulación genérica, presentó mayor inestabilidad para caminar y se cayó, presentando fractura del cráneo y hematoma epidural. La sospecha clínica fue de ataxia debido al aumento de la biodisponibilidad de la preparación. Los estudios farmacocinéticos de la formulación de referencia y de la fórmula genérica anteriormente administrada después de dos semanas de uso mostraron que la biodisponibilidad de la formulación genérica fue significativamente más alta. El diagnóstico clínico final fue de ataxia causada por la formulación genérica (17) (Figura 4).

FIGURA 4. NIVELES SÉRICOS DE LAMOTRIGINA REFERENCIA VS GÉNÉRICO

LTG 1 = Lamotrigina de referencia			
LTG 2 = Lamotrigina genérica			
Esquema terapéutico: 300 + 200 mg			
Intervalo: 14 días			
Niveles séricos LTG 1: 22-34-27-23			
Niveles séricos LTG 2: 30-41-33-31			
		LTG 1	LTG 2
	C_{max}	34	41
	C_{min}	22	30
	C_T	26,5	33,75
	C_{max/min}	1,55	1,37
			Diferencia
			+ 21%
			+ 37%
			+ 27%
			- 12%

Lamotrigina de referencia; lamotrigina genérica; esquema terapéutico; Intervalo: 14 días; Niveles séricos LTG 1; Niveles séricos LTG 2; Diferencia.

Figura 4. Lamotrigina 1 es el producto de referencia y 2, un genérico. Observe los niveles más altos con el medicamento genérico. Modificado de Dahl y Wolf. Ref. 17.

Es importante destacar que debido a la demostración de las graves consecuencias de la sustitución de los antiépilépticos, las autoridades sanitarias del gobierno danés estrecharon los límites para bioequivalencia de los FAEs para 90 hasta 111% y eliminaron la obligación de los farmacéuticos de considerar intercambiables los FAEs de los pacientes con índice terapéutico estrecho el cual, para la lamotrigina, fue establecido como niveles plasmáticos por encima de 30 mg/ml (18).

La *American Academy of Neurology* (19) recomienda que los medicamentos no deben ser sustituidos a menos que sea "médicamente necesario" y aconseja estricto control de los niveles plasmáticos y de los resultados clínicos con ocasión del reemplazo, mientras se lleva a cabo la sustitución. La *Epilepsy Foundation of America* (20) sostiene que el individuo y su médico deben dar su consentimiento antes del reemplazo de la medicación, sea la de un producto de referencia por un genérico o de un medicamento genérico por otro genérico. La *Food and Drug Administration* incentiva a los médicos estadounidenses y a las personas con epilepsia a reportar las crisis epilépticas que se producen con la sustitución de sus medicamentos.

Como se ha explicado, la sustitución de los fármacos de referencia por los genéricos o viceversa puede causar problemas como toxicidad o reducción de los niveles séricos y crisis. Ambos pueden aumentar significativamente los costos y las consecuencias de esta actitud terapéutica (21). Por lo tanto, aunque los costos de los medicamentos genéricos o similares sean inferiores a los de productos de referencia porque a los fabricantes se les exigen los relacionados con los estudios de investigación y los registros iniciales, los estudios de análisis de costo

de reemplazo, por ejemplo de la carbamacepina de referencia por la carbamacepina genérica, rechazan estas ventajas. Argumosa y Herranz (22) demostraron que el ahorro inicial en el sistema de salud de España excedió mucho por el lado de los costos, ya sea por ineficacia (crisis recurrentes) o por toxicidad (efectos adversos). La ocurrencia de una sola crisis en una persona con crisis controladas puede causar efectos devastadores, como accidentes de tráfico, pérdida de empleo, lesiones e incluso la muerte. El médico debe estar siempre atento a los cambios en la prescripción y los farmacéuticos siempre alerta cuando estos, de hecho, ocurran. Más importante aún, es que el paciente sea educado sobre los principios que rigen los aspectos de producción, comercialización y de la farmacocinética de las diferentes fórmulas de los FAEs.

Finalmente, los pacientes con epilepsia pueden recibir una formulación genérica para el tratamiento de sus crisis. Siempre hay que recordar que los medicamentos genéricos son bioequivalentes al medicamento de referencia, lo que no significa que los medicamentos genéricos sean bioequivalentes entre sí. Por otra parte, este proceso abre la posibilidad de que la medicación sea cambiada repetidamente por formulaciones similares o de otros genéricos porque las farmacias pueden recibir productos de diversos laboratorios. Por último, durante el ingreso del paciente en un hospital, puede incluso ser utilizada otra formulación diferente a las anteriores. Por estas razones, se debe reconocer que al iniciar el tratamiento con una formulación similar o genérica muy probablemente se iniciará la sustitución de fármacos de uno o más fabricantes en algún momento futuro, lo que producirá ineficacia y crisis o eventos adversos, como señales de intoxicación (21).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Storpirtis S. Princípios de biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica e terapêutica dos medicamentos. In: Guilloto LMFF, Storpirtis S (eds). O impacto da diversificação de drogas antiepilépticas na prática clínica. São Paulo, Casa Leitura Médica 2010:16-43.
2. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000;40(11):1641-1643.
3. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs* 2004;18 (10):617-628.
4. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5: 995-998.
5. Dios JG, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005;41: 676-683.
6. Crawford P, Hall WW, Chapell B, Collins J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure* 1996;5 (10):1-5.
7. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *BMJ* 1970;4:271-273.
8. Davit BM, Singh GJP, Conner DP. Effect of food on absorption of dilantin kapseals and mylan extended phenytoin sodium capsules [letter]. *Neurology* 2002;58:666.
9. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gaspany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63:1494-1496.
10. Wiberg CC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2005;64:1485-1486.
11. MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987;37:1885.
12. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997;35(6):468-472.
13. Sherwood BE, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 1998;31 (3): 114.
14. Wilder BJ, Leppik I, Hietpas TK, Cloyd JC, Randinitis EJ, Cook J. Effect of food on absorption of Dilantin Kapseals and Mylan extended phenytoin sodium capsules. *Neurology* 2001;57: 582-589.
15. Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Drug Invest* 1999;18 (1):17-26.
16. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48(3):464-469.
17. Dahl M, Wolf P. Comparative daily profiles of various lamotrigine preparations. Abstracts from the 7th European Congress on Epileptology. International League Against Epilepsy. Helsinki, 2-6 Julio de 2006; 128.
18. Wolf P. Political campaign in Denmark. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 7):S6-S7.
19. American Academy of Neurology. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990;40:1641-1643.
20. Epilepsy Foundation of America. Statement on substitution of generic antiepileptic drugs. www.epilepsyfoundation.org/advocacy/care/genedrev.cfm.
21. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci* 2000;27: 37-43.
22. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico e económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005;4:45-49.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



Surgicorp®

Soluciones Médico-Quirúrgicas

control y precisión en la
cirugía de epilepsia



Aspiración
Ultrasónica
Neuroquirúrgica



www.surgicorp.cl



Fono : 2274 6552
info@surgicorp.cl

Diagonal Paraguay 481 of. 66 Santiago

CANDIDATOS A CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA: QUIÉNES Y CÓMO

CANDIDATES FOR EPILEPSY SURGERY: WHO AND HOW

DR. JUAN C. BULACIO (1), DR. JORGE A. GONZÁLEZ-MARTÍNEZ (1)

1. Epilepsy Center, Cleveland Clinic. Ohio, EE.UU.

Email: bulacij@ccf.org

RESUMEN

Una alternativa de tratamiento para pacientes con epilepsia focal refractaria es la cirugía de epilepsia. Todavía existe una demora muy significativa en derivar a los pacientes para una evaluación pre-quirúrgica, dado que persiste la percepción del médico que este es un procedimiento de último recurso.

Existen estudios que demuestran el beneficio del tratamiento quirúrgico temprano, en pacientes con síndromes específicos, tales como la esclerosis mesial temporal y epilepsias frontales, especialmente en niños.

Persiste la estigmatización y la dificultad para que estos pacientes consigan empleo y puedan vivir una vida plena.

Debemos ser conscientes de que la epilepsia puede ser fatal y una causa importante es la "muerte súbita o inexplicada en epilepsia". Este índice en personas con un bajo control de sus crisis es de aproximadamente de 10 muertes por 1.000 pacientes por año. El tratamiento de la epilepsia debe considerar el control de las crisis y de las comorbilidades asociada a la enfermedad.

Palabras clave: Cirugía de la Epilepsia, evaluación pre-quirúrgica, tratamiento quirúrgico de la epilepsia, epilepsia refractaria.

SUMMARY

An alternative treatment for patients with medically refractory focal epilepsy is epilepsy surgery. There is still a significant delay to refer patients for evaluation for epilepsy surgery, because medical perception persists that epilepsy surgery is a procedure of last resort.

Studies have shown the benefit of early surgical treatment in patients with specific syndromes, such as mesial temporal sclerosis and frontal epilepsies especially in children.

The stigma persists and the difficulty that these patients obtain employment and live a full life.

We must be aware that epilepsy can be fatal and a major cause is the "sudden or unexplained death in epilepsy". This index in people with low control of their seizures is approximately 10 deaths per 1000 patients per year. The treatment of epilepsy should consider seizure control and comorbidities associated with the disease.

Key words: Epilepsy surgery, pre-surgical evaluation, surgical treatment for epilepsy, refractory epilepsy.

INTRODUCCIÓN

Una alternativa de tratamiento para pacientes con epilepsia focal refractaria a fármacos es la cirugía de epilepsia.

La epilepsia afecta 2-3 millones de personas en Estados Unidos de todas las edades, con un costo anual estimado de 17.6 billones de dólares en forma directa o indirecta.

Más de 250.000 pacientes sufren de epilepsia focal refractaria y en una estimación conservadora 50% de estos pacientes podrían ser candidatos a cirugía de epilepsia. Además del estigma social, dificultades para conseguir empleo y restricciones en su vida social. La discapacidad que estos pacientes sufren es similar a la encontrada para pacientes con cáncer de mama o de pulmón (1).

Debemos ser conscientes de que la epilepsia puede ser fatal. Desde luego hay muertes producto de condiciones médicas coexistentes con la epilepsia (cánceres, enfermedades cardiovasculares etc.), hay accidentales asociadas a las crisis y/o síndromes genéticos. Queda sin embargo un grupo de pacientes, donde el deceso sobreviene sin que aparezca una causa clara; en muchos casos, sin siquiera saberse si fue próximo o no a una crisis, "muerte súbita o inexplicada en epilepsia" (denominada en inglés SUDEP: "*suden unexpected death in epilepsy*"). Este índice en personas con bajo control de sus crisis es aproximadamente de 10 muertes por 1.000 pacientes por año (2).

La cirugía de la epilepsia se remonta a la década de los 50s; sin embargo ha tomado un lugar de importancia en los últimos 20 años. Desafortunadamente todavía existe una demora muy significativa para referir los pacientes a una evaluación para cirugía de epilepsia, dado que persiste la percepción del médico que la cirugía de epilepsia es un procedimiento de último recurso.

Hoy existe consenso con respecto a la definición de "refractariedad". Se considera refractario el paciente que no obtiene control de sus crisis con 2 o 3 fármacos anti-epilepticos (FAEs) de primera línea (3).

Existen estudios que demuestran el beneficio del tratamiento quirúrgico temprano en pacientes con síndromes específicos, tales como la esclerosis mesial temporal, que es la causa de cirugía más frecuente en adultos (4) y en niños especialmente en epilepsias del lóbulo frontal (5). El tratamiento de la epilepsia debe considerar el control de las crisis y de las comorbilidades asociada a la enfermedad.

EPILEPSIA FOCAL (PARCIAL) REFRACTARIA AL TRATAMIENTO MÉDICO

Refractariedad al tratamiento médico se define actualmente por muchos investigadores como "crisis que no son controladas después de un ensayo adecuado con 2 FAEs de primera línea". Algunos abogan por lo menos tres tratamientos, incluyendo un ensayo de la terapia con dos FAEs. Si tres ensayos de monoterapia con FAEs de primera línea no tienen éxito, la posibilidad de que el paciente responda a un cuarto fármaco en monoterapia o politerapia es sólo el 5%.

En el concepto de refractariedad debe incluirse cómo las crisis afectan la calidad de vida de los pacientes (QOL), en términos de sus funciones psicológicas, interpersonales y laborales. Por ejemplo, incluso una frecuencia de 2-3 crisis al año puede ser incapacitante para una persona cuya ocupación requiere el manejo de un vehículo.

La comisión de Epilepsia Refractaria de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) alcanzó consenso para generar una definición operativa de epilepsia resistente a los medicamentos, y señaló que esta definición puede cambiar a medida que se disponga de más evidencia empírica. La comisión define la epilepsia resistente a fármacos como "el fracaso de los ensayos de 2 FAEs adecuados y tolerados (ya sea como monoterapia

o en combinación), para lograr estar libre de crisis en forma sostenida". "Libre de crisis" se define como la ausencia de crisis durante un mínimo de tres veces el intervalo más largo de la pre intervención (determinado a partir de las crisis que ocurren dentro de los 12 meses anteriores) o 12 meses, o el que sea mayor (3).

Un estudio de Kwan y Brodie reveló que sólo el 49,5% de los pacientes con epilepsia no tratada obtuvo estar libre de crisis durante el tratamiento con el primer FAE, y el 13% con un segundo FAE (6). Este estudio pone de relieve el hecho de que los pacientes con epilepsia focal que no quedan libres de crisis después de los ensayos con 2 FAEs de primera línea tienen menos probabilidades de lograr la libertad de ataques, con ensayos de FAE adicionales. En este sentido, la identificación temprana de estos pacientes con epilepsia remediable quirúrgicamente es crucial, ya que la tasa de los resultados quirúrgicos libre de crisis es de 70-80% en síndromes bien seleccionados.

EPILEPSIA SIN CONTROL Y COMORBILIDAD

Los pacientes con epilepsia no controlada, a menudo tienen una autoestima baja, relaciones sociales deterioradas, y reducción de la actividad laboral. Vickrey y sus colegas compararon la calidad de vida (QOL), en pacientes con epilepsia, con la de pacientes con hipertensión, diabetes, enfermedades del corazón o depresión. Ellos encontraron que los pacientes libres de crisis después de la cirugía obtuvieron mejores resultados en las medidas de calidad de vida que los otros grupos de pacientes (7).

Los pacientes que continúan teniendo crisis después de la cirugía de la epilepsia, por el contrario, tuvieron peores calificaciones en términos de bienestar emocional y en general la calidad de vida. Un estudio clásico de Sillanpaa y colegas, mostraron que los adolescentes con epilepsia intratable tienen menos probabilidades de terminar la escuela secundaria, encontrar empleo, y/o casarse (8). La evidencia en la literatura apoya la idea, que los niveles de calidad de vida disminuyen a medida que aumenta la frecuencia de crisis de 10 a 12 por año. Es interesante que una vez que la frecuencia de las crisis excede 1 por mes, el grado de deterioro de la calidad de vida es esencialmente la misma si la frecuencia de las crisis es 2 o 20 por mes.

Los trastornos del estado de ánimo, también se producen con mayor frecuencia en pacientes con epilepsia, que en otros pacientes con condiciones médicas con un grado similar de discapacidad. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con epilepsia tienen un trastorno del estado de ánimo comórbido. En los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), aproximadamente el 50% tienen trastornos del estado de ánimo concomitantes, que consisten en depresión y ansiedad. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con epilepsia intratable y depresión concomitante, que tienen una frecuencia de crisis similares, puntúan más bajo en medidas de calidad de vida, que los pacientes sin depresión. Los pacientes con epilepsia intratable, también tienen pérdida de autonomía, ya que no son capaces de conducir y con frecuencia

tienen sobreprotección de los miembros de la familia. De hecho, Gilliam et al informaron que los pacientes con epilepsia refractaria desean independencia para conducir y trabajar (9).

La situación laboral también se ve afectada en pacientes con epilepsia intratable. Sperling y sus colegas informaron que el 71% de los pacientes que estaban libres de crisis estaban empleados, en comparación con sólo el 44% de los pacientes con crisis persistentes (10). Jacoby y sus colegas, también encontraron que los niveles de empleo más bajo estaban relacionados con el empeoramiento en control de las crisis (11). Un estudio europeo que incluyó a 5.000 pacientes en 15 países, mostró que más del 50% de los pacientes informaron sentir un estigma asociado con la epilepsia. La mala percepción pública también afecta negativamente a la capacidad de los pacientes con epilepsia, para obtener un empleo.

La epilepsia intratable, también está asociada con trastornos endocrinos reproductivos, tales como el síndrome de ovario poliquístico, hipogonadismo hipogonadotrópico y ciclos anovulatorios. Parte de este aumento en el riesgo está asociado con ciertos FAEs, como el valproato.

Los pacientes con epilepsia también pueden tener disminución de la libido y reducción de la actividad sexual; esto puede estar relacionado, en parte, a la FAE inductores enzimáticos mayores (FAEIEM) (12). La evidencia reciente indica que estos FAEIEM pueden producir disfunción sexual en los hombres, aumentando el metabolismo de la testosterona y el aumento de la producción de la globulina transportadora de la hormona sexual, lo que reduce los niveles de testosterona libre (13).

El riesgo de lesión y la mortalidad en pacientes con epilepsia refractaria es mayor que en la población general. La tasa de mortalidad global en personas con epilepsia es 2-3 veces mayor, que en la población general. Este aumento en el riesgo de mortalidad está relacionada con la etiología de la epilepsia, el grado de control de las crisis, y el grado de discapacidad neurológica. Las causas más frecuentes de mortalidad son la muerte súbita inexplicada (SUDEP) y accidentes. En general, las personas con epilepsia tienen un riesgo 24 veces mayor de (SUDEP) que el población general.

Los pacientes con epilepsia refractaria, sin embargo, tienen un riesgo aún mayor, cercano a 50-100 veces el riesgo observado en la población general. De hecho, SUDEP representa 7-17% de las muertes en pacientes con epilepsia y más del 50% en pacientes con epilepsia refractaria. En los pacientes mayores de 15 años y mayores con epilepsia no controlada, el riesgo de morir es de aproximadamente 0.5% por año. Los pacientes cuyas crisis son controladas después de la cirugía, tienen tasas de mortalidad tan bajas, como los de la población general. Por lo tanto, la intervención quirúrgica temprana en los candidatos adecuados puede potencialmente reducir la mortalidad.

Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de lesión. Un estudio basado en la comunidad encontró que el 35% de los pacientes tenían

1 o más lesiones, incluyendo lesiones en la cabeza (24%), quemaduras (16%), lesión dental (10%) y fracturas (6%). El riesgo de lesión se relaciona con la mayor frecuencia de las crisis, severidad de las crisis, y el tipo de crisis (crisis tónicas y tónico-clónicas generalizadas).

Las crisis recurrentes por sí mismas, el proceso epiléptico o mecanismos inhibitorios reactivos pueden contribuir a la naturaleza progresiva de la epilepsia.

La evidencia de la naturaleza progresiva de la epilepsia proviene de fenómenos como "kindling" y epileptogénesis secundaria en animales de experimentación. Si estos fenómenos se producen en los seres humanos es desconocido.

Sin embargo, los pacientes con epilepsia refractaria, claramente han mermado funciones psicosociales y ocupacionales, que tienen menos probabilidades de mejorar en el tiempo si las crisis siguen sin estar controlados con cirugía.

La epilepsia normalmente se considera como un trastorno "ictal", y los efectos interictales de la epilepsia crónica fueron ampliamente ignorados hasta hace relativamente poco. Los pacientes con epilepsia, también tienen disfunción interictal, que incluye déficit específicos de memoria, trastornos del estado de ánimo, disfunción neuropsicológica y anomalías metabólicas, en las regiones del cerebro fuera de la región epiléptica. Por ejemplo, Krauss et al demostraron que ondas agudas interictales en electrodos de profundidad, interfirieron con la memoria de trabajo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (14).

Esta disfunción interictal también contribuye significativamente a la morbilidad de la epilepsia y puede ser potencialmente reversible. En este sentido, Cendes realizó un estudio de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, que demuestra que anomalías metabólicas interictales en la espectroscopia de resonancia magnética (RM) observado en el lóbulo temporal contralateral antes de la cirugía, volvió parcialmente a la normalidad, luego de 3 meses post-cirugía de la epilepsia (15).

Los estudios longitudinales de pacientes con ELT crónica han demostrado atrofia progresiva del Hipocampo en el tiempo. Los estudios de imágenes volumétricas de RM, y esta atrofia se correlaciona con la duración de la epilepsia y el número de crisis tónico-clónicas generalizadas. Datos de imágenes funcionales de la tomografía por emisión de positrones (PET), mostraron una relación entre la duración de la epilepsia y el grado de hipometabolismo en el lóbulo temporal.

La naturaleza progresiva de la epilepsia esta bien ejemplificada en niños que padecen epilepsia catastrófica, debido a trastornos hemisféricos difusos. Estos pacientes se desarrollan normalmente hasta la aparición de las crisis (espasmos, etc.). Estas crisis, al ocurrir varias veces cada día, se asocian con trastornos del desarrollo motor y del lenguaje. Las descargas epileptogénicas del hemisferio anormal interfieren con el desarrollo normal del hemisferio contralateral no epileptogénico. La afectación del desarrollo se convierte en irreversible cuando las crisis persisten más

allá del período crítico para el desarrollo de ciertas habilidades, como el lenguaje. La identificación temprana de los niños que son candidatos para hemisferectomía funcional o resección multilobar es crucial; el cese de las crisis da como resultado una mejora en el desarrollo suficiente para permitir que éstos pacientes se desarrollen normalmente y, finalmente, llevar una vida relativamente normal.

CIRUGÍA DE EPILEPSIA EN SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Cirugía de Epilepsia en Epilepsia Temporal: El síndrome de epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM), que está asociada con la esclerosis del hipocampo, es un ejemplo de un síndrome epiléptico remediable quirúrgicamente. Aproximadamente el 40-67% de estos pacientes tiene una historia de una crisis febril compleja (una crisis febril de más 30 min de duración). Estos pacientes suelen presentarse con crisis al final de la infancia, tiempo durante el cual las crisis están bien controladas con FAEs. A medida que el niño entra en la adolescencia y la adultez temprana, las crisis se repiten y se vuelven refractarias a múltiples ensayos de medicamentos. Muchos pacientes experimentan aura, que son crisis parciales simples que preceden a la mayoría o la totalidad de sus crisis parciales complejas y que a menudo se producen de forma aislada. Estas auras consisten en fenómenos autonómicos, tales como sensación en epigástrico, náuseas; auras olfativas, como un sabor u olor extraño, o auras psíquicas, como el miedo, *déjà vu / jamais vu*, despersonalización o desrealización. En segundo lugar las crisis tónico-clónicas generalizadas, cuando están presentes, son poco frecuentes y fácil de controlar con medicamentos antiepilepticos.

Sus "crisis parciales complejas" consisten en detención de la actividad; mirada con los ojos abiertos con dilatación pupilar y automatismos orales o alimentario, como chupeteo de los labios o movimientos repetitivos de masticación. Debido a que ambos hipocampos pueden estar involucrados en las crisis parciales complejas, los pacientes no tienen memoria de los eventos que se producen durante la crisis. Ciertas características clínicas de las crisis del lóbulo temporal tienen como característica la lateralización. Por ejemplo, el "habla ictal" está asociado al inicio de la crisis en el lóbulo temporal de hemisferio no dominante. La postura distónica de una extremidad, cuando está presente, es contralateral al lado del lóbulo temporal de inicio de crisis. Esta postura distónica por lo general implica la flexión del brazo en el codo con rotación interna o externa del antebrazo, la flexión de la muñeca, y la extensión de los dedos. Algunos pacientes pueden tener giros de la cabeza ipsilateral y contralateral a la postura distónica.

La anomia postictal, que dura más de dos minutos sugiere inició en el lóbulo temporal dominante. Otros signos de lateralización en ELT incluyen sed postictal, urgencia miccional peri-ictal y escupir ictal, los cuales señalan el origen en hemisferio no dominante.

La aparición de actividad clónica o tónica en forma temprana o un aura, cuyo origen sea extratemporal (por ejemplo, un aura somato sensorial unilateral) puede colocar el diagnóstico de la epilepsia del lóbulo temporal medial en duda. En ese caso debe tenerse en cuenta que focos ex-

tratemporales pueden propagarse al lóbulo temporal medial y producir semiología ictal, que es indistinguible de las crisis de inicio medial del lóbulo temporal.

Vías de propagación de áreas extra temporales a temporales mediales, según lo descrito por Ajmone-Marsan y Ralston (16), incluyen: 1) la porción posterior del cíngulo, 2) la corteza órbita frontal, 3) el lóbulo parietal, particularmente el lóbulo parietal inferior, a través del fascículo longitudinal medio, y 4) el lóbulo occipital a través del fascículo longitudinal inferior.

El electroencefalograma (EEG) interictal muestra típicamente descargas en región temporal media y anterior, que suelen ser unilateral, pero pueden ser bilaterales independiente en aproximadamente el 20-33% de los casos. Sin embargo, las ondas agudas temporales mediales bilateralmente independientes no indican necesariamente la presencia de foco epileptogénico bilateral y que ambas regiones son capaces de generar crisis espontáneas. De hecho, muchos pacientes con actividad interictal bilateral independiente en el lóbulo temporal, tienen inicio de sus crisis habituales en un solo lóbulo temporal.

En los pacientes con inicio de crisis bilaterales independientes en el lóbulo temporal con datos de lateralización por RM o la tomografía por emisión de positrones (PET), también pueden ser buenos candidatos para la cirugía.

Con poca frecuencia, un paciente con epilepsia del lóbulo temporal tiene descargas epileptiformes interictales poco frecuentes. La RM de alta resolución con cortes contiguos perpendiculares al eje largo del lóbulo temporal es más sensible en la detección de atrofia unilateral del hipocampo en aproximadamente el 85% de los pacientes. Atrofia del hipocampo en la RM se correlaciona con la presencia de la esclerosis del hipocampo.

Otros hallazgos de la RM incluyen aumento de la señal en el hipocampo en un spin eco convencional con imágenes potenciadas en T2. Datos más recientes de Bernasconi y colegas indican que algunos pacientes pueden presentar atrofia de la corteza entorrinal en ausencia de atrofia del hipocampo (17). Otros hallazgos de imagen incluyen atrofia del polo temporal anterior, adelgazamiento de la sustancia blanca temporal anterior o menor volumen del lóbulo temporal izquierdo.

Cirugía de Epilepsia en Epilepsia Extra Temporal: Epilepsias extra temporales también pueden ser tratadas eficazmente con cirugía de la epilepsia, en particular cuando una lesión bien definida está presente en la RM de alta resolución, hasta 70% de estos pacientes logran estar libre de crisis.

Las crisis extra temporales pueden tener semiología ictal variable, que representan los patrones de propagación de las crisis, en lugar de la región de inicio de las crisis; sin embargo, por lo general estas regiones han seleccionado las vías de propagación, que pueden ayudar a definir

estrechamente la región epileptogénica potencial.

Epilepsia del Lóbulo Frontal: Las crisis del lóbulo frontal son breves, de segundos de duración, con un estado postictal también corto. Por lo general, se producen en salvas y predominantemente por la noche (al inicio del sueño) o por la mañana. A diferencia de la semiología de las crisis del lóbulo temporal, las crisis del lóbulo frontal varían, dependiendo de la región de inicio. Pueden propagarse tan rápidamente que la semiología clínica puede representar la región de propagación de las crisis en lugar de la región de inicio.

La semiología de las crisis del lóbulo frontal varía según el lugar donde estas se originan: -frontal basal (corteza frontal orbital, giro recto)
-frontal medial (área suplementaria motora, corteza cingulada)
-frontal dorso lateral (frontal lateral que se extiende posteriormente hasta el surco pre central e incluye la corteza promotora) o
-la corteza motora primaria.

Por ejemplo, las crisis que se caracterizan por agitación, con actividad motora prominente (crisis hipermotoras) sugieren inicio órbito frontal. Típicamente las crisis de la región órbito frontal son clínicamente silentes, cuando la descarga se mantiene allí, y la actividad hipermotora se hace evidente, después de la propagación a otras partes del lóbulo frontal, como el lóbulo frontal medial.

En otras ocasiones las crisis se caracterizan por mantener la mirada fija durante varios segundos o muecas faciales bilaterales tónicas, que sugieren inicio medial del lóbulo frontal (cíngulo anterior).

Las crisis originadas en la región suplementaria motora, ubicada en la parte medial del lóbulo frontal, por delante del área motora primaria, se caracterizan por una postura tónica asimétrica bilateral de las extremidades, con vocalización monótona y preservación variable de la conciencia. El inicio de las crisis es generalmente contralateral a la extremidad tónica extendida.

La desviación forzada de la cabeza, los ojos y el cuerpo sugiere un inicio en la región dorso lateral del lóbulo frontal contralateral. Se debe tener precaución, ya que crisis originadas en la región posterior del lóbulo parietal u occipital, también pueden manifestarse con desviación ocular y cefálica que puede ser ipsilateral o contralateral al hemisferio de origen. Las crisis que surgen de las regiones centrales, consisten en movimientos focales clónicos, tónicos, o tónico-clónicos de la cara, el brazo o la pierna. Las crisis derivadas de la región peri central incluyen la extensión tónica de la extremidad contralateral(es) superior, inferior y contracciones faciales tónicas contralaterales o ambas. Crisis derivadas del opérculo frontal, consisten en espasmos clónicos y salivación profusa facial unilateral, seguido inmediatamente por la postura tónica de todas las extremidades.

Con la mayoría de las crisis del lóbulo frontal, excepto crisis órbito frontales, las crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas son comunes, debido a que la corteza del lóbulo frontal tiene densas co-

nexiones intralobares y extra frontales. Además el lóbulo frontal tiene densas conexiones, a través del cuerpo caloso, con el lóbulo frontal contralateral, lo que permite la propagación rápida contralateral y generalización secundaria posterior.

Auras son poco frecuentes. Cuando están presentes, suelen ser poco descriptivas a excepción de crisis originadas en la corteza motora primaria, donde un aura somato sensorial primaria puede estar presente.

Epilepsia del Lóbulo Parietal: pueden estar asociadas con un fenómeno somato sensorial lateralizado en la cara o las extremidades, vértigo, o una sensación de movimiento (18). Crisis originadas en la región anterior del lóbulo parietal generalmente imitan las crisis del lóbulo frontal debido a la propagación a las regiones del lóbulo frontal. Crisis de la región posterior del lóbulo parietal a menudo se propagan al lóbulo temporal; en este caso la semiología es indistinguible de las crisis con origen primario en el lóbulo temporal. Las crisis derivadas de la circunvolución supra marginal dominante pueden presentar con un aura de una "presencia", como si alguien está en la habitación. Las crisis derivadas de la circunvolución supra marginal no dominante pueden presentar autoscopia, el sujeto contempla su propia figura frente así mismo, como si se tratara de su doble.

Epilepsia del Lóbulo Occipital: Crisis del lóbulo occipital pueden presentarse con un aura visual estereotipada, que consiste en fenómenos visuales primarios, tales como los destellos de luz que algunos pacientes describen como "televisión estática".

A diferencia de un aura de la migraña, que dura varios minutos (por lo general > 5), una aura visual epiléptico suele ser breve, dura varios segundos o hasta como 1-2 minutos. Además, un aura visual epiléptico generalmente no migran, a través del campo visual; sin embargo, la imagen visual puede girar en su lugar.

Puede consistir en formas de colores que están presentes en la parte central del campo visual. El aura de la migraña también puede consistir en formas de colores, pero por lo general éstas se encuentran en la periferia y no en el centro del campo visual. Ceguera postictal, cuando está presente, es un hallazgo muy localizador que sugiere origen occipital. Cuando una crisis occipital, sin pérdida de la conciencia (aura) se convierte en un crisis focal con pérdida de conciencia, puede ser indistinguible de una crisis del lóbulo temporal o una crisis lóbulo frontal, debido a su propagación a través del fascículo longitudinal inferior (propagación temporal) o del fascículo longitudinal superior (propagación frontal). Versión de ojos en la epilepsia del lóbulo occipital, puede ser ya sea ipsilateral o contralateral a la región epileptogénica, y es probablemente debido a la propagación de la región para movimientos sacádicos guiados visualmente en el lóbulo parietal inferior.

El sustrato patológico de crisis extra temporales incluye gliomas de bajo grado, tumores de desarrollo, tales como gangliogliomas y tumores neuroepiteliales disembioplásicos, malformaciones arteriovenosas (MAV),

cavernomas, encefalomalacia y malformaciones del desarrollo cortical.

Anomalías hemisféricas difusas susceptibles de resección cortical focal:

Esquizencefalia se define como una hendidura, que está alineada con la materia gris. Esta hendidura se extiende, desde la superficie pial al ventrículo, por lo general se encuentra en la región central, y se asocia a menudo con hemiparesia contralateral. Se presenta en 2 formas: a labio cerrado (tipo 1) y a labio abierto (tipo 2). Si los pacientes con esquizencefalia tienen crisis con la semiología del lóbulo temporal, pueden ser candidatos para una lobectomía temporal anterior. Por ejemplo, si el inicio ictal al EEG se localiza en un lóbulo temporal y RM muestra atrofia del hipocampo unilateral o el PET muestra hipometabolismo temporal unilateral, una lobectomía temporal anterior unilateral ofrece ausencia de crisis en el 70% de los casos.

Porencefalia se define como un quiste, que es contiguo al ventrículo lateral y más comúnmente se asocia con una lesión isquémica perinatal. Ho et al informaron que los pacientes con porencefalia unilateral, como los que tienen esquizencefalia, también pueden ser excelentes candidatos para la cirugía, cuando tienen crisis con semiología del lóbulo temporal y los datos no invasivos localizan las crisis a un solo lóbulo temporal (19).

Los estudios de resección de heterotopías nodulares han demostrado resultados variables con respecto al resultado de la cirugía, siendo favorable en aquellos que se realizó la resección de la neocorteza adyacente. Estos pacientes, por lo general requieren monitorización EEG invasivo con electrodos de profundidad, con o sin colocación de malla subdural concomitante para la localización de su epilepsia.

SÍNDROMES HEMISFÉRICOS DIFUSOS EN LOS NIÑOS

Los niños con espasmos infantiles intratables y anomalías hemisféricas difusas, como hemimegalencefalia, el síndrome de Sturge-Weber, quiste porencefálico, encefalitis de Rasmussen, o infarto cerebral unilateral perinatal, pueden ser candidatos para hemisferectomía funcional o resección multilobar si el paciente presenta déficit motor en la mano. Estos pacientes deben ser identificados tempranamente, sobre todo, los que tienen el hemisferio dominante afectado, ya que funciones como el lenguaje pueden migrar con mayor probabilidad a hemisferio contralateral en menores de seis años.

Algunos pacientes con espasmos infantiles y un EEG que muestra anomalías difusas (por ejemplo, hipsarritmia), pueden tener una anomalía focal causando las crisis. Chugani y sus colegas (20) de la UCLA han demostrado que el PET es sensible en la identificación de una región focal de hipometabolismo, en niños con espasmos infantiles médicamente intratables. Sankar y sus colegas (21) informaron que la RM realizada en niños mayores de 2 años (cuando ya se ha producido la mielinización), identifica las regiones centrales de disgenesia cortical.

CONCLUSIONES

La cirugía de la epilepsia es un tratamiento de eficacia establecida en pacientes con Epilepsia focal refractaria. Aún pacientes con cuadros de alta complejidad, que requieren estudios con electrodos invasivos muestran un sostenido control de las crisis en estudios de seguimientos de largo tiempo (22). La identificación y derivación temprana de candidatos es importante, para obtener mejores resultados en el control de crisis y calidad de vida del paciente con epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurology* 2003;44(6):741-51.
2. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2003;44(4):575-81.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
4. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(9):922-30.
5. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2013;73(5):646-54.
6. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 15(78):1548-54.
7. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Sutherling WW, Engel J Jr, Brook RH. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms. *Epilepsia* 1994;35(3):597-607.
8. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338(24):1715-22.
9. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsyspecific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997;38(2):233-6.
10. Sperling MR. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr* 2004;9:98-101
11. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study.

Epilepsia 1996;37(2):148-61.

12. Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* Dec 2005;7 Suppl 17. 2:S2-6.

13. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65 (7):1016-20.

14. Krauss GL, Summerfield M, Brandt J, Breiter S, Ruchkin D. Mesial temporal spikes interfere with working memory. *Neurology* 1997;49(4):975-80.

15. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 1997;49(6):1525-33.

16. Ajmone-Marsan C, Ralston BL, Charles C, eds. *The Epileptic Seizure. Its Functional Morphology and Diagnostic Significance.* Springfield IL: Thomas Publisher;1957.

17. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F, Richardson J, Andermann F, et al. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology* 2001;56(10):1335-9.

18. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994;44(12):2277-84.

19. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Bebin M, Morawetz R. Congenital porencephaly and hippocampal sclerosis. Clinical features and epileptic spectrum. *Neurology* 1997;49(5):1382-8.

20. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;27 (4):406-13.

21. Sankar R, Curran JG, Kevill JW, Rintahaka PJ, Shewmon DA, Vinters HV. Microscopic cortical dysplasia in infantile spasms: evolution of white matter abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(6):1265-72.

22. Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzalez-Martinez J, Kotagal P, Nair D, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia.* 2012;53(10):1722-30.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

Estimulación Cerebral Profunda

Esperanza de una segunda luna de miel

Terapia de E.C.P. para trastornos de movimiento

Incluye la instalación de electrodos cerebrales en el centro de control del movimiento, logrando dominar los sintomas mas deshabilitantes de la enfermedad de Parkinson, Distonia y Tremor Esencial.



Electrodo de 4 polos de implante intracerebral, asociado a extensión que se conecta al generador de impulsos.



Generador Activa RC, dispositivo multiprogramable permite la inclusion de grupos para acomodar la terapia a los requerimientos del paciente.



Programador de paciente digital, entrega al usuario el poder para adecuar la intensidad según lo requiera.



Ventas



Medtronic

neuromodulacion.cl



Soporte

CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS PROPIAS DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS

SURGICAL CONSIDERATIONS OF EPILEPSY IN CHILDREN

DR. MANUEL CAMPOS P. (1), DR. FELIPE OTAYZA M. (1)

1. Centro Avanzado de Epilepsias y Departamento de Neurocirugía. Clínica Las Condes.

Email: mcampos@clc.cl

RESUMEN

Las epilepsias resistentes a fármacos son aquellas donde hay persistencia de crisis pese a un tratamiento farmacológico óptimo. En niños, su tratamiento es diferente al de los adultos, ya que las crisis producen daños encefálicos irreversibles en un cerebro en desarrollo, por lo que se recomienda plantear la cirugía lo más precoz posible en casos de epilepsia refractaria y con alternativa terapéutica quirúrgica, incluso aunque las crisis lleven pocos meses de evolución.

Entre el 25 al 33% de los niños presentan epilepsias resistentes a fármacos y la mitad de ellos son candidatos para iniciar un estudio prequirúrgico. En Chile, aproximadamente 347 niños al año necesitarían cirugía, pero no se operan más de 50 casos al año. Si a esto agregamos los casos rezagados de los años anteriores, significa que hay miles de niños que esperan por una cirugía de la epilepsia. Este artículo revisa el estado del arte actual.

Palabras clave: Cirugía de la Epilepsia en niños, epilepsia refractaria en niños, epilepsia fármaco resistente, tratamiento quirúrgico de la epilepsia.

SUMMARY

Drug resistant epilepsy is defined as the persistence of seizures, despite the optimal antiepileptic treatment. However the approach is different in children because they have a brain that is still developing. The International League Against Epilepsy proposed for these children to "eliminate seizures as soon as possible to optimize cognitive development, and improve behavior and quality of life". About 25 to 33% of epileptic children have refractory epilepsy and half of them require a pre-surgical evaluation. Around 347 children in Chile need epilepsy surgery treatment every year, but no more than 50 get access to it. If we include cases of previous years, the waiting list in Chile

is over 1,000 children. This paper analyzed the state of art in epilepsy surgery in children.

Key words: Epilepsy surgery in children, refractory epilepsy, child surgical treatment of epilepsias, intractable epilepsy.

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, las epilepsias resistentes a fármacos son el mayor problema para los pacientes con epilepsia (1-4), especialmente cuando se trata de niños (5-7), siendo el principal reto para los profesionales involucrados en su tratamiento (8, 9).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define a la "Epilepsia resistente a fármacos" ("drug resistant" en inglés), como la falla de dos o más fármacos anti-epilépticos (FAEs) adecuados, bien tolerados, apropiadamente elegidos, y correctamente usados, administrados en mono terapia o en combinación, que lleven a la libertad de crisis (10). De hecho, la misma ILAE prefiere no usar los términos "intratable" o "refractaria", dado que puede involucrar la idea que no existe alternativa terapéutica para estos pacientes. Sin embargo, esta definición está orientada más bien a adultos, ya que en niños el enfoque es muy diferente, porque el tiempo de evolución de las crisis, el tipo de síndrome, etiología de las crisis y la edad del niño, son factores fundamentales para determinar en forma temprana la refractariedad y plantear un cirugía de la epilepsia lo más precoz posible, para evitar secuelas neurológicas permanentes de un cerebro en desarrollo.

En adultos se recomienda esperar un máximo de dos años antes de diagnosticar a un paciente como refractario. Sin embargo, en niños, dependiendo del síndrome epiléptico y su etiología, en muchos casos se deben plantear escasos meses entre el inicio de crisis y la cirugía de la epilepsia refractaria (5 - 7, 11).

En algunos casos de niños candidatos a cirugía de la epilepsia deberíamos hablar de "encefalopatía epiléptica"; es decir: un grupo de desór-

denes, donde el paciente presenta epilepsia refractaria y/o actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG), que implica un alto riesgo de daño cognitivo progresivo y/o déficits neurológicos permanentes. La mayoría de estas condiciones son edad dependiente y afectan al cerebro inmaduro que está en desarrollo (13, 14).

En el presente texto se analizará el estado actual de la cirugía de la epilepsia en niños, con especial acento en Chile.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA RESISTENTE EN NIÑOS

Un estudio del año 2006 reportó 144 niños con epilepsia recién diagnosticada y con un seguimiento de 37 años (15), este mostró que el 67% tiene un excelente pronóstico con remisión total de sus crisis, un 33% tendrá epilepsia de pobre pronóstico sin remisión; de estos, un 19% son fármaco resistentes desde el inicio y un 14% de mal curso (crisis que remiten y luego regresan).

Por otro lado, el año 2009 un estudio prospectivo en Connecticut, EE.UU. mostró que la incidencia de epilepsia en niños es de 500 casos por millón de habitantes año (N = 613), de los cuales un 25,4% llega a ser refractarios (127 casos por millón de habitantes año), cerca de la mitad de estos necesitará evaluación pre-quirúrgica y 21 niños por millón de habitantes año necesitarían ser sometidos a una cirugía de la epilepsia, lo cual supera por lejos a las cirugías de tumores intracraneeanos en niños (6 casos por millón de habitantes año) (16).

En consideración a lo anteriormente descrito, la mayoría de los niños con epilepsia recién diagnosticada tienen un pronóstico favorable a largo plazo, en particular los casos de causa idiopática, quienes eventualmente irán a la remisión. En contraste, las epilepsias permanecen resistentes a fármacos (activa) son aproximadamente un 25 a 33%, llegando a ser intratables y requiriendo cirugía entre un 4,5 a 10% del total de los casos nuevos. Los FAE probablemente no influyen el curso de la epilepsia; estos sólo suprimen crisis.

Chile tiene aproximadamente 16.500.000 de habitantes. Si tomamos la incidencia de epilepsia de Connecticut (16), cada año Chile tendría alrededor de 8.250 niños nuevos con epilepsia, de los cuales 2.096 tendrían "epilepsia resistente a fármacos" (epilepsia activa o no controlada) y 347 niños al año necesitarían una cirugía de su epilepsia.

Sin embargo, en la actualidad en Chile no se operan más de 50 niños al año (a lo menos la mitad de estos en nuestra institución) (17), existiendo una falencia anual cercana al 85,0% de lo esperado para el país. A lo anterior se deben agregar los niños en espera de cirugía de los años previos, lo que permite extrapolar que en Chile hay miles de niños con indicación quirúrgica, pero sin acceso a ella, ya sea por razones de desconocimiento médico, complejidad y/o alto costo del diagnóstico pre-quirúrgico, falta de centros debidamente equipados o del personal entrenado para hacer cirugías complejas con estudio invasivo, como son los "Centros Avanzados de Cirugía de la Epilepsia".

Los centros de epilepsia, según el entrenamiento de su personal y los recursos de equipamientos, se dividen en básicos y avanzados (18), donde en los básicos pueden realizar cirugía de la epilepsia en niños, tales como lesio-nectomías, callosotomías, implantación de estimulador de nervio Vago y hemisferectomías. Los centros avanzados por sus mayores recursos humanos y tecnológicos, como el caso de nuestra institución, pueden realizar además de los procedimientos antes descritos, cirugía invasiva con implantación de electrodos intra-craneeanos, cirugía en pacientes sin lesión; es decir, Resonancia Magnética (RM) cerebral normal, en lactantes menores, etc.

BASES DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS

Los niños tienen un cerebro en desarrollo, donde al año de vida su volumen ya ha alcanzado más del 50% y a 6 o 7 años más del 90% del volumen final que tendrá el encéfalo como adulto. Además en los dos primeros años se produce su mielinización. Por lo tanto, cualquier daño que afecte al cerebro en desarrollo, entre más precoz sea, mayor será su secuela posterior (13, 19, 20).

Basado en lo anterior, la ILAE ha establecido que "se deben eliminar las crisis tan pronto como sea posible para optimizar el desarrollo cognitivo, mejorar los aspectos conductuales y la calidad de vida del paciente" (21). Por lo tanto, la ILAE sugiere que las indicaciones para referir niños a un centro de cirugía de la epilepsia son:

- 1) Todo niño con persistencia de crisis generalizadas o focales, después de usar 2 o 3 FAEs o por efectos inaceptables de los FAEs. Especialmente importante si hay más de una crisis por día, aunque la RM inicial sea "negativa".
- 2) Niños bajo 2 años: Urgente referir para prevenir retraso del desarrollo y encefalopatía epiléptica, especialmente si hay crisis diarias.
- 3) Casos Especiales: Epilepsia del lóbulo temporal, displasia cortical, tumores con crisis, esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, hemimegalence-fália, encefalitis de Rasmussen, hamartoma hipotalámico, etc.

NIÑOS CON EPILEPSIA CATASTRÓFICA

Existe un grupo de niños con epilepsias muy refractarias desde su inicio, quienes además cursan con severo daño neurológico, donde muchas veces su mala calidad de vida está dada más que por la frecuencia de crisis, por el déficit neurológico agregado. Este es un grupo no muy bien definido en la literatura y cuya nominación de "catastrófica" aún está en discusión, dado que le da una connotación de irreversibilidad, donde muchas veces, por ser epilepsias primariamente generalizadas o multi-focales independientes, la única alternativa terapéutica es una cirugía paliativa, para mejorar su calidad de vida (18, 19).

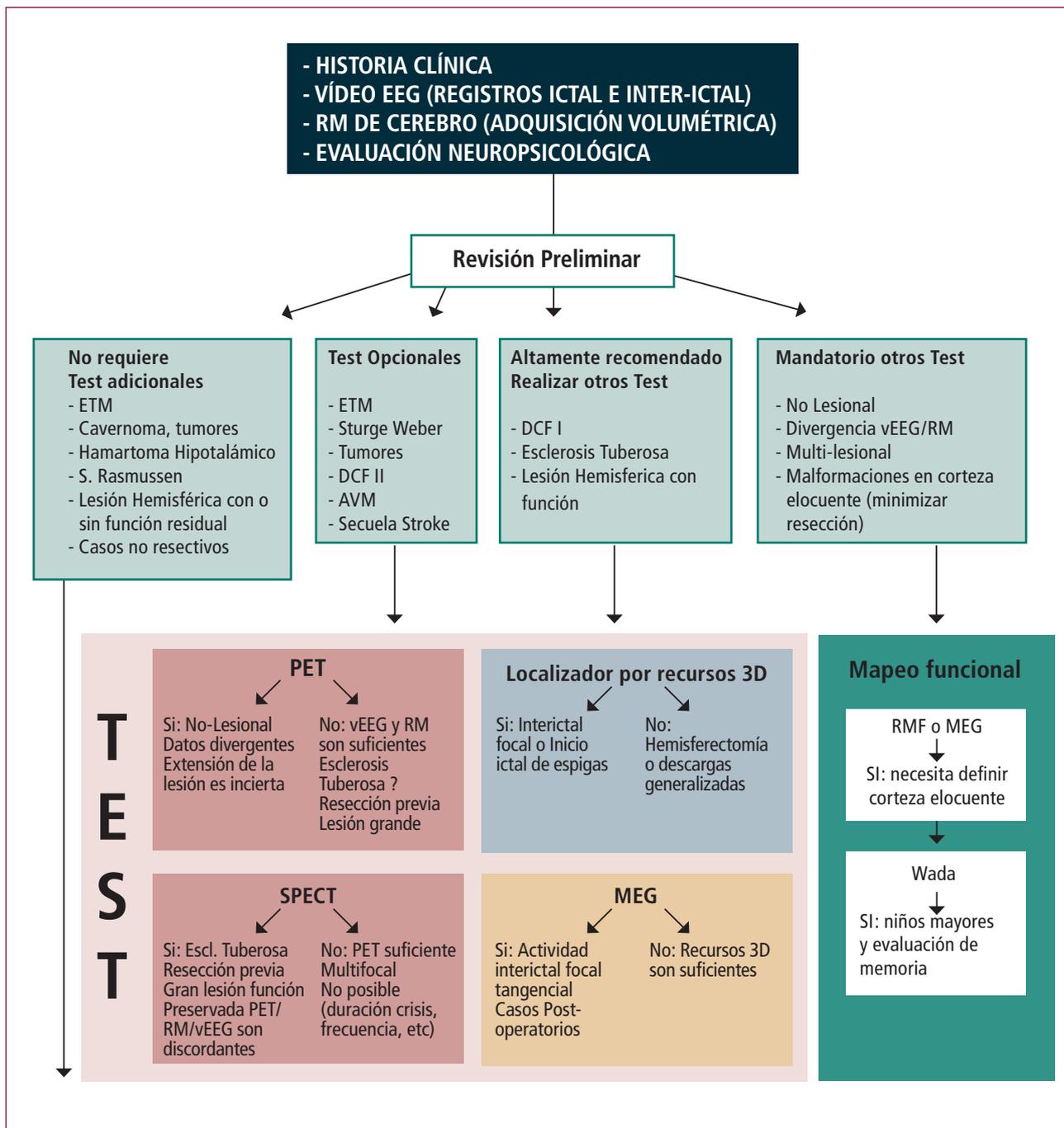
ESTUDIO PRE-QUIRÚRGICO

Todo niño portador de epilepsia refractaria debe tener una indicación quirúrgica certificada por un(a) neurólogo(a) infantil, idealmente con sub-especialidad en epilepsia. Cada caso debe ser estudiado en detalle y contar con:

historia clínica detallada, vídeo EEG (ictal/inter-ictal), RM de alta resolución y eventualmente evaluación neuropsicológica, si la edad lo permite. La ILAE tiene una fuerza de trabajo para cirugía de la epilepsia en niños

y diagnóstico, cuyas recomendaciones de baterías diagnósticas serán publicadas este año. El esquema de flujograma sugerido se presenta en la Figura 1 (22).

FIGURA 1. RESUMEN DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO PRE-QUIRÚRGICO DE NIÑOS PORTADORES DE EPILEPSIA REFRACTARIA (22)



EEG: Electroencefalografía, RM: Resonancia Magnética de cerebro, RMF: Resonancia magnética funcional, PET: Imagen de emisión de positrones, MEG: Magnetoencefalografía, ETM: Esclerosis temporal mesial, DCF: Displasia cortical focal (Nota: modificada por el autor la indicación de PET en Esclerosis tuberosa, ya que en nuestro centro es de regla).

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

La cirugía de la epilepsia en niños difiere en múltiples aspectos a la de adultos, como lo son: sus etiologías, tipos de cirugía, momento de la cirugía (ya analizado previamente) y hallazgos del EEG pre-operatorios.

Etiología y control de crisis: El control de crisis post-operatorio en cirugías curativas varía según la etiología y localización de la lesión, así como la buena determinación del área epileptógena involucrada. En lesiones tenemos para tumores o displasias corticales se logra hasta un 70 a 80% de libertad de crisis, al igual que para hemisferectomías, cuando su etiología es un Síndrome de Rasmussen, pero este porcentaje baja a 60% cuando la causa de la hemisferectomía es una hemimegalencefalia (18, 19, 23).

Un registro realizado por la ILAE en cirugía de la epilepsia en niños de países desarrollados (23), mostró que las principales etiologías al estudio histopatológico fueron: displasias corticales (42,4%), tumores (19,1%), atrofia o secuela vascular (10%), esclerosis del hipocampo (6.5%), etc. Lo cual es muy diferente en adultos (24), donde la principal etiología es la esclerosis hipocampal (43.5%), seguida de los tumores (30%) y las displasias corticales ocupan el tercer lugar con solo un 13% de los casos. La displasia cortical (DC) es la principal causa de epilepsia refractaria en niños (22, 25). Estas están incluidas dentro de las Malformaciones del Desarrollo Cerebral (MDC), las que ocurren en el primer trimestre de la gestación.

Existen múltiples clasificaciones (embriológicas, radiológicas, etc.), pero la más aceptada actualmente por la ILAE se basa en sus hallazgos histológicos (26-28), (Figura 2):

Tipo IA: Deslaminación Cortical más comúnmente con neuronas heterotópicas.

Tipo IB: Deslaminación Cortical con meganeuronas.

Tipo IIA: Deslaminación Cortical con neuronas dismórficas.

Tipo IIB: Deslaminación Cortical con "balloon cells" (células en Balón o Globo).

Tipo III: Displasia cortical focal asociada a:

IIIA Esclerosis Hipocampal

IIIB Tumores

IIIC Malformaciones vasculares

IIID: Lesiones adquiridas precozmente en la vida: traumatismos, isquémias, encefalitis, etc.

En algunas oportunidades es muy difícil de diagnosticar, ya que pueden ser alteraciones microscópicas invisibles a la RM, aunque esta sea de alta resolución, como ocurre especialmente en los casos de DC tipo I. A lo anterior debemos agregar que en niños menores de dos años sus cerebros están madurando y van variando la cantidad de agua y progresivamente va produciéndose la mielinización. Entonces las imágenes de RM pueden ser muy variables en los primeros 24 meses, pasando a estabilizarse luego de dos años; por lo tanto una RM normal antes de los dos años no garantiza que lo será a futuro. La sensibilidad para detectar DC de una RM realizada con protocolo de epilepsia no supera el 66%. El PET (*Positron emission tomography*) con un 80% es el examen de mayor sensibilidad en el estudio de las DC (29). Por lo tanto el abordaje diagnóstico de las DC debe ser multimodal (EEG, RM, PET, etc.). En nuestra institución tenemos excelentes resultados en evaluar la zona epileptógena con PET, tanto inter-ictal, como ictal, aunque la RM sea normal o no concluyente (Figura 3). El control de crisis llega hasta un 80% cuando la resección de la DC es completa, pero cae a solo un 20%, cuando la resección es incompleta (29).

Tipos de Cirugía: Las cirugías más frecuentes en niños en países desarrollados son las resecciones lobares (48%), seguidos de las hemisferectomías e implantación de estimulador del nervio Vago (VNS) con un 15,8% cada una. Las callosotomías ocupan apenas el 6to lugar, con solo un 3,1% (23). Sin embargo, en países en vías de desarrollo, esta técnica quirúrgica, pese a no existir estadísticas, debe tener un mayor porcentaje, considerando su menor costo y alta efectividad, especialmente para las crisis de caídas (atónicas o hipertónicas).

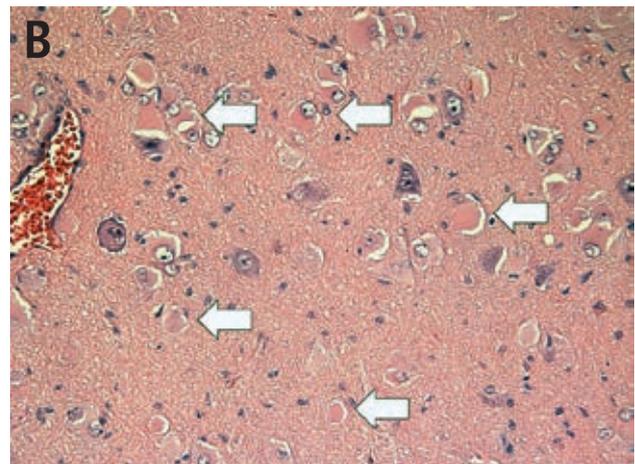
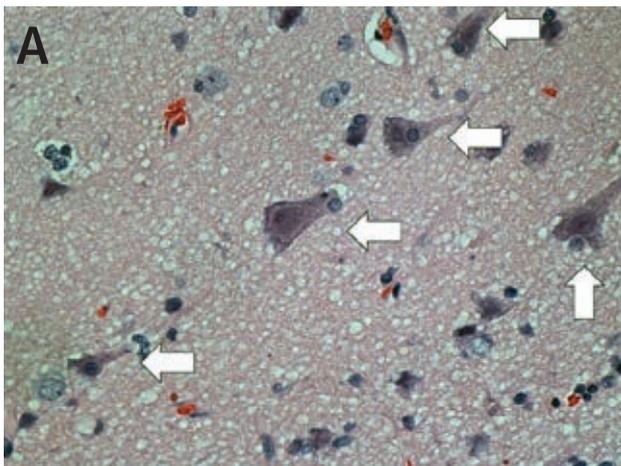


Figura 2. Displasia Cortical (DC) tipo IIA (Fig. 2A), con células dismórficas (Flechas) y DC IIB (Fig. 2B), con células en balón (Flechas), según la clasificación actual de las displasias corticales según los hallazgos histopatológicos (Ref. N° 26 y 27).

Tanto la implantación del VNS, como la callosotomía se consideran cirugías paliativas, cuya meta es bajar la frecuencia e intensidad de crisis, pero no curar la epilepsia (20, 30). Ambas tienen similares indicaciones (crisis primariamente generalizadas o multifocales), las diferencias en su indicación básicamente tienen una explicación en los costos asociados (US\$ 26,000 solo el costo del equipo de VNS en Chile). Los riesgos quirúrgicos, pero también en la efectividad. El VNS tiene como gran ventaja, que su implantación no tiene riesgo de mortalidad o secuelas neurológicas, como si lo tiene la callosotomía. Sin embargo la callosotomía para algunos tipos de epilepsia primariamente generalizada tiene mejor control de crisis que el VNS, donde la reducción de crisis (superior al 50% del pre-operatorio), llega a un máximo de 80% para callosotomías y de solo 40 a 60% para VNS (20); además la callosotomía es efectiva de inmediato y el éxito del VNS se debe esperar hasta dos años. En el Centro Avanzado de Epilepsia se realizan callosotomías con sección completa del cuerpo caloso, ya que así se desconectan ambos hemisferios y de los primeros 10 niños, con esta técnica los resultados en control de crisis fueron obtenidos en forma inmediata en nueve de ellos, sin mortalidad y solo un caso de leve hemiparesia transitoria. De esta serie, tres niños tenían ya un VNS instalado que había fallado en el control de sus crisis.

Hallazgos en el EEG pre-operatorio: En adultos se debe buscar una coherencia entre el foco eléctrico y la lesión cerebral mostrada por la RM. Pero en niños esta premisa no es estricta. En niños y adolescentes seleccionados, portadores de grandes lesiones unilaterales en la RM, de tipo congénitas o adquiridas precozmente. A pesar de tener abundantes descargas generalizadas o contralaterales en el EEG, los resultados en el control de crisis son iguales post-cirugía, que los pacientes con lesiones similares y alteración al EEG ipsilateral (32). La expresión difusa del EEG puede deberse a una interacción entre la lesión de instalación precoz y el cerebro en desarrollo (Figura 4).

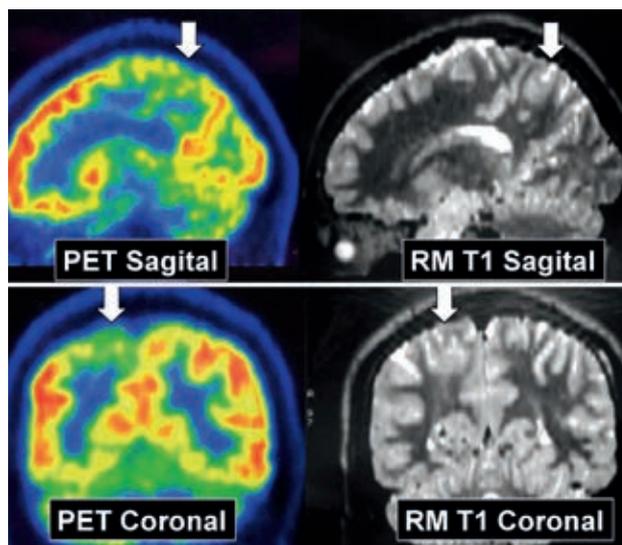


Figura 3. Niño portador de epilepsia refractaria evaluado por primera vez en el año 2004 en otra institución. Presenta crisis focales caracterizadas por extensión de extremidad superior izquierda. En el video EEG las crisis se inician en la región posterior derecha (parietal), además de abundante actividad inter-ictal de la misma localización. Dado que su RM es normal se descartó cirugía. Pero vuelve a consultar en nuestra institución seis años después y se realiza PET, el que muestra hipometabolismo parietal derecho y nueva RM volumétrica de alta resolución ponderada en T1, revela lesión compatible con displasia cortical en la misma zona del hipometabolismo (Fig. 3, flechas), el caso fue estudiado con ECoG crónica y la patología correspondió a una DC IIB. El paciente permanece libre de crisis con seguimiento de tres años. Este caso enfatiza la necesidad de repetir RM con imágenes avanzadas, cuando se tiene una primera RM normal y un PET anormal.

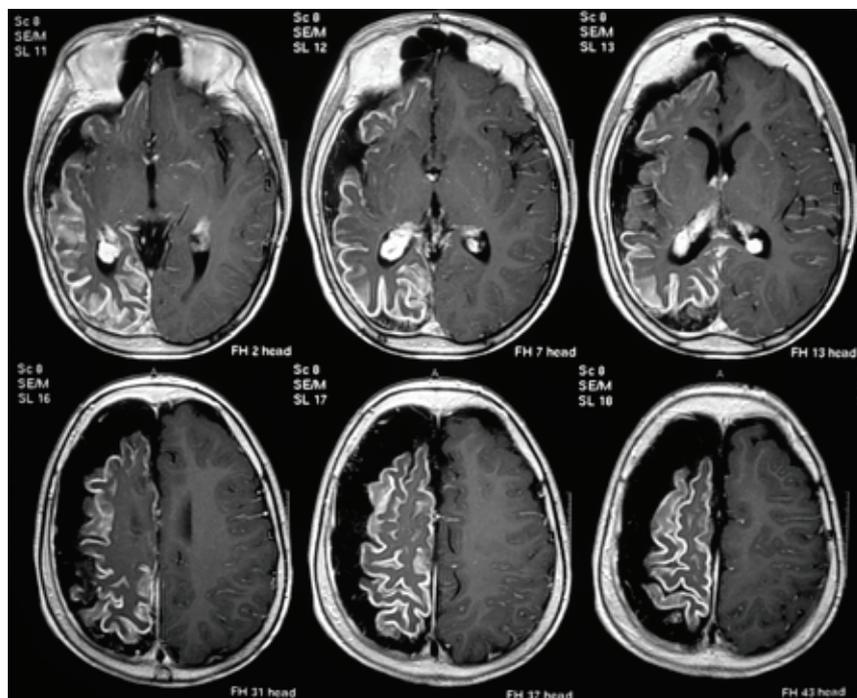


Figura 4. Niño portador de epilepsia refractaria con crisis de clínica frontal de área motora suplementaria y hemiparesia izquierda. RM de cerebro, corte axial en ponderación T1, con contraste (Gadolinio), muestra un Síndrome de Sturge-Weber de hemisferio cerebral derecho. Se ve captación anormal del contraste en toda la corteza hemisférica derecha, así como atrofia de todo el hemisferio. Este caso fue evaluado en el año 2005 en otra institución y "se desechó alternativa quirúrgica por presentar EEG, con actividad ictal contra-lateral". Post-publicación de Wyllie (Ref. 31) el niño fue evaluado en nuestra institución y pese a persistir los mismo hallazgos, se realizó una hemisferectomía funcional en el año 2011, permaneciendo libre de crisis hasta la fecha.

IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS

Grupos seleccionados de pacientes pueden requerir implantación de electrodos sub-durales o intra-cerebrales, para electrocorticografía (ECoG). Esta puede ser:

a) Crónica (peri operatoria), la cual incluye dos cirugías de la epilepsia, la primera para la implantación de los electrodos y la segunda cirugía post-monitoreo neurofisiológico, en orden a definir de manera óptima el área epileptógena por ECoG crónica y/o realizar estimulación cerebral, para definir áreas elocuentes (motor, lenguaje, visión, etc.) (Figura 5). Pero este procedimiento puede fracasar si no se logra determinar el área epileptógena o esta coincide con áreas elocuentes (32).

b) Intraoperatoria, la ECoG en la sala de operaciones está validada por numerosos autores (33-35), aunque tiene como limitaciones el solo tener registros inter-ictales y por poco tiempo. Nosotros la usamos de regla en todos los casos operados, donde su etiología es una probable DC o tumores, tales como gangliogliomas o disemбриoplasticos neuroepiteliales, etc. incluso la ECoG intra operatoria es muy útil en la evaluación post resección, aunque el paciente haya ya estado implantado en forma crónica, para poder certificar la resección completa del área epileptógena.

SÍNTESIS

La neurobiología y la plasticidad del cerebro en desarrollo guían la decisión clínica para la cirugía de la epilepsia en niños. Donde el propósito es detener las crisis precozmente para prevenir mayores daños cognitivos.

Niños con crisis refractarias están en riesgo de retraso del desarrollo y muerte prematura. Si las crisis del niño no son controladas por FAEs, el médico y los padres deben saber el por qué y realizar todos los estudios, para determinar la etiología de la epilepsia y así realizar una eventual cirugía.

Los hallazgos clínicos de casos operados y las etiologías son diferentes en las series pediátricas comparadas a los adultos.

La Organización Panamericana de Salud (OPS) lanzó el 2011 una "Estrategia y Plan de acción sobre las epilepsias", cuyo objetivo es mejorar el diagnóstico y tratamiento de las personas con epilepsia en las Américas (36). Por lo tanto, Chile tiene un compromiso adquirido con las autoridades mundiales, para mejorar la calidad de vida de las personas con epilepsias, especialmente a los más necesitados, como son los niños.

En Chile existen centros básicos y avanzados de epilepsia, donde se pueden realizar todos los procedimientos de cirugía de la epilepsia en niños. El desafío está en poder ofrecer esta gran herramienta terapéutica a toda la población, por su alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además de ser costo beneficio para el Estado, ya que logra reincorporar a niños a una vida normal e independiente en la gran mayoría de los casos, con lo cual se ahorran grandes cantidades de recursos. El desafío está planteado y depende en gran medida de las autoridades solucionar el problema a miles de niños en Chile portadores de epilepsia refractaria y susceptibles de cirugía.

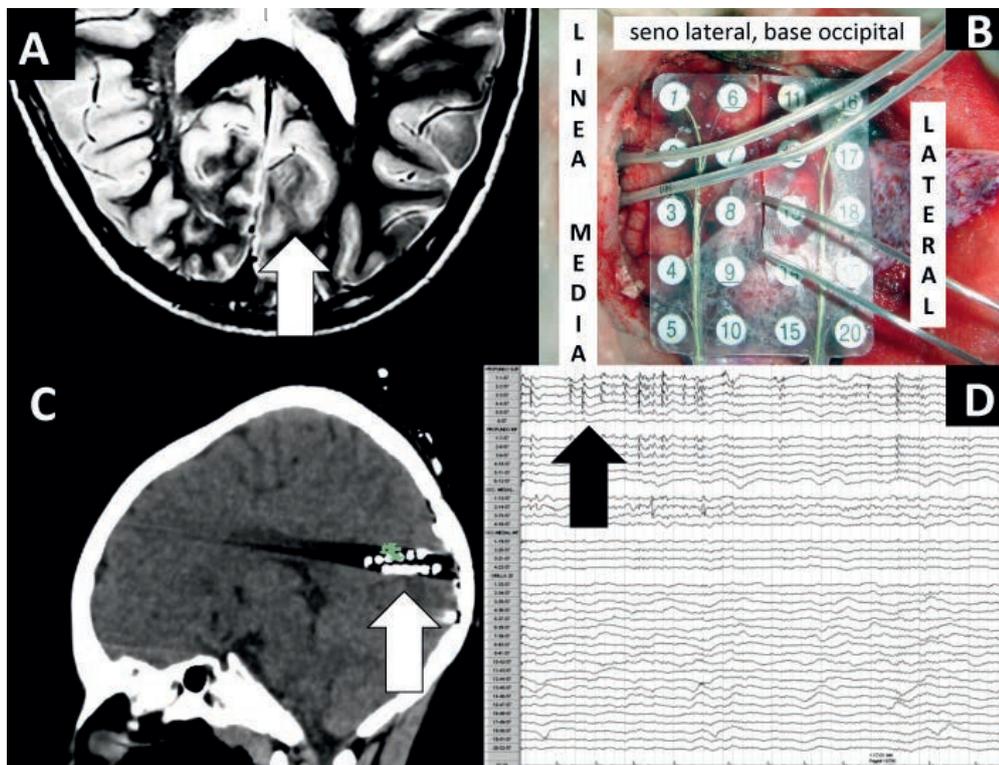


Figura 5. Niño portador de epilepsia refractaria con clínica de crisis occipitales (alteraciones en el campo visual y profundidad a derecha). RM de cerebro revela lesión occipital izquierda (A, flecha), implantación con dos electrodos profundos y sub-durales posteriores y mediales (B), TAC de cerebro confirma posición de electrodos profundos en relación a la lesión (C, flecha) y Electro-corticografía crónica que muestra actividad epileptógena solo en los electrodos profundos (D, flecha). Lo anterior muestra la importancia del uso de los electrodos profundos, ya que si solo se hubieran implantado electrodos sub-durales, no se podría haber determinado en forma precisa el área epileptógena. Biopsia: DC IIB, paciente libre de crisis a la fecha.

Agradecimientos: a todo el equipo humano del “Centro Avanzado de Epilepsias” de Clínica Las Condes. Especialmente a las epileptólogas (orden alfabético): Carolina Álvarez, Andrea Contreras, Larisa Fabres, Gisela Kuester, Isabel López, Loreto Ríos, Francesca Solari, Ximena Varela. El neuro-radiólogo Marcelo Gálvez y el especialista

en PET David Ladrón de Guevara. Los neuropatólogos Facundo Las Heras y Roger Gejman (PUC). La neuro-psicóloga Carolina Pérez; las psiquiatras Flora de la Barra y Vania Krauskopf; el ingeniero Gonzalo Rojas; y la enfermera Jefa de Epilepsia, Loreto Olate, sin quienes este trabajo sería imposible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morris H, Najm I, Kahane P. Epilepsy surgery: Patient selection. In: Hans Lüders (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK. Pag: 230-37, 2008.
- Kanner AM, Campos M. Evaluación pre-quirúrgica. In: *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Campos MG y Kanner AM (Eds), pag: 574-596 Mediterraneo. Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004.
- Hauser WA. Incidence and prevalence. En: Engel J Jr, Pedley TA (Eds.), pag: 47-57. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Placencia M. Incidencia, prevalencia y magnitud global de las epilepsias en América Latina y el Caribe. In: *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Campos MG y Kanner AM (Ed.), pag: 49-68. Mediterraneo. Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004
- Campos MG, Wiebe S. Epilepsy Surgery: Access, cost and quality of life. In: Hans Lüders (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK. pag: 223-229, 2008.
- Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001;56(11):1445-52.
- Berg AT. Epidemiology of intractable generalized epilepsies. In: Hans Lüders (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK. pag: 207-214, 2008.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagaus GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
- Campos MG. Epilepsy Surgery in Developing countries. *Handb Clin Neurol*. 2012;108:943-53.
- Engel J Jr. Surgical treatment for Epilepsy: too little, too late? *JAMA* 2008;300(21):2548-50
- Moshé SL, Velísk L. Pathophysiology of seizures and epilepsy in the immature brain: cells, synapses and circuits. In: *Pediatric Epilepsy: diagnosis and therapy (Third Edition)*. Pellock JM, Bourgeois BFD and Dodson WE (Eds.). Demos Medical Publishing, USA, 2008
- Baca CB, Vickrey BG, Vassar S, et al. Time to pediatric epilepsy surgery is related to disease severity and nonclinical factors. *Neurology* 2013,80(13):1231-9.
- Sillanpää M, Schmidt D. Natural History of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006;129:617-24
- Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain* 2009;132:2785-97
- Cuadra L. Programa de cirugía de la epilepsia en Niños: Hospital “Instituto de Neurocirugía Asenjo”. *Revista Chilena de Epilepsia* 2012 12(2):35-38.
- Campos MG et al. Essentials for the establishment of an epilepsy surgery program. Pag: 1537-1544. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008.
- Gupta A. Special characteristic of surgically remediable epilepsies in infants. Pag: 400-406. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008.
- Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling M. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006, 47:115-112.
- Cross JH, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: Recommendations of the sub-commission pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47:952-959.
- Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* (in press)
- Harvey S, Cross JH, Shinnar S, et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008,146-155.
- Becker AJ, Blumcke I, Urbach H, et al. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneural malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006,65:99-108
- Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy & Behavior* 2009,15:34-39.
- Palmini A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62:S2-8
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinical spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2011, 52:158-74.
- Ruggieri PM, Najm I, Bronen R, et al. Neuroimaging of the focal cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62:27-29.
- Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the

UCLA experience. *Epilepsia* 2009, 50:1310-35.

30. Campos M, Ríos L, Solari F, et al. Estimulador Crónico de nervio Vago en el tratamiento de las epilepsias refractarias. *Revista Chilena de Epilepsia* 2012 12(2):59-63.

31. Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, et al. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007, 69:389-97.

32. Pestana Knight EM, Loddenkemper T, Lachhwani D, Kotagal P, Wyllie E, Bingaman W, et al. Outcome of no resection after long-term subdural electroencephalography evaluation in children with epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2011,8(3):269-78.

33. Tripathi M, Garg A, Gaikwad S, Bal CS, Chitra S, Prasad K, et al. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy. *Epilepsy Res* 2010,89(1):133-41.

34. Gelinás JN, Battison AW, Smith S, Connolly MB, Steinbok P. Electrocorticography and seizure outcomes in children with lesional epilepsy. *Childs nervous system* 2011,27(3):381-90.

35. Chang EF, Christie C, Sullivan JE, García PA, Tihan T, Gupta N, et al. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients. *J Neurosurg Pediatr* 2010,5(1):123-30.

36. Estrategia y Plan de acción sobre la Epilepsia. Organización Panamericana de la Salud (OPS). 51º Consejo Directivo, 63ª Sesión del Comité Regional. CD51/10, Rev.1 (esp.). 2011

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



LAS MEJORES SOLUCIONES
PARA CRANEOPLASTIA



RAZOR SYSTEM
0.3 mm



Bajo perfil 0.3 mm
Seguro
Sencillo
Imperceptible

www.enterfix.cl

Luis Thayer Ojeda #260 Oficina N°2 Providencia, Santiago, Chile. Para más información visite nuestro sitio web www.enterfix.cl o envíenos un email a: info@enterfix.cl

MEDIDAS DE AUTOCUIDADO EN EL PACIENTE CON EPILEPSIA

SELF-MANAGEMENT IN PATIENTS WITH EPILEPSY

E.U. LORETO OLATE R. (1)

1. Enfermera Centro Avanzado de Epilepsia. Clínica Las Condes.

Email: lolate@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El autocuidado en epilepsia se define como el comportamiento que debe tener un paciente para optimizar el control de crisis y manejar los efectos de vivir con la enfermedad.

Consta de tres áreas: la adherencia al tratamiento, el manejo de las crisis y el manejo psicosocial.

Los pacientes que no logran comprender su enfermedad y manejo presentan malos resultados en salud. En cambio, un mayor conocimiento influye positivamente en la autoeficacia, capacidad para controlar su condición, mejorando su bienestar y pronóstico.

Los aspectos en los cuales se debe educar a los pacientes con epilepsia son la importancia de la adecuada adherencia al tratamiento, siendo la estrategia más efectiva la simplificación del régimen posológico; primeros auxilios en crisis epilépticas y en el manejo de aspectos de la vida diaria tal como la privación de sueño, consumo de alcohol, la importancia de llevar un diario de crisis y la conducción de vehículos motorizados.

Palabras clave: Epilepsia, autocuidado, adherencia al tratamiento, control de crisis.

SUMMARY

Self-management in epilepsy is defined as the behavior that a patient should have to optimize seizure control and manage the effects of living with the disease.

It consists of three areas: adherence to treatment, seizures management and psychosocial management.

Patients who fail to understand their disease and management perform poorly on health, however, a greater knowledge positively influences self-efficacy, ability to control their condition, improving their wellbeing and prognosis.

The aspects which should educate patients with epilepsy, are the importance of adherence to treatment, and the most effective estrategia simplifying the dosing regimen; seizure first aid and handling aspects of daily life such as sleep deprivation, alcohol consumption and the importance, keeping a seizures diaries and driving.

Key words: Epilepsy, self-management, adherence to treatment, control of seizure.

CONCEPTOS GENERALES DE AUTOCUIDADO EN EPILEPSIA

El autocuidado en epilepsia se ha definido como las actividades y/o comportamientos que debe adoptar una persona con epilepsia para optimizar el control de las crisis y manejar los efectos de vivir con la enfermedad (1).

El autocuidado en epilepsia está compuesta por tres áreas que interactúan entre sí:

- **Adherencia al tratamiento médico.**
- **Manejo de las crisis, lo que incluye estrategias de control de las crisis y manejo de sus consecuencias.**
- **Manejo psicosocial. Incluye técnicas para el manejo de las situaciones que surgen como resultado de tener epilepsia. (2)**

Los factores que influyen el autocuidado son (3):

- Nivel de confianza en las propias habilidades
- Nivel de satisfacción con el cuidado recibido
- Relación médico/equipo de salud - paciente
- Redes de apoyo
- Bienestar emocional
- Estigma
- Sensación de control
- Objetivos y tratamiento individualizados

Todos los pacientes con enfermedades crónicas necesitan recibir educación y apoyo psicosocial para entender y manejar mejor su enfermedad, esto fomenta la adquisición de conductas de autocuidado.

El concepto de autocuidado en enfermedades crónicas supone una interrelación entre el paciente y el proveedor de salud. En donde el paciente requiere de servicios médicos y de asistencia por parte del equipo de salud y que además se convierta en un experto en el manejo del día a día de su enfermedad. Un efectivo manejo requiere completa e igual participación de cada uno de los lados de la relación médico y/o equipo de salud - paciente.(1)

Alrededor del 20% de los pacientes con epilepsia continúa teniendo crisis pese a tomar medicamentos antiepilépticos, esto sugiere que van a necesitar un mayor conocimiento de su enfermedad, aumentar sus habilidades en autocuidado, modificar algunas conductas en salud, para así, reducir su frecuencia de crisis y mejorar su calidad de vida (4).

Los pacientes con epilepsia desean recibir información educativa. Sin embargo, frecuentemente indican que están insatisfechos con la cantidad y calidad de información proporcionada por los profesionales de la salud (4).

La evidencia sugiere que las personas con epilepsia no reciben apoyo educativo adecuado del personal de salud. Estos pacientes necesitan comprender su enfermedad, necesario para desarrollar y mantener las habilidades de manejo de su patología. Los pacientes que no logran entender su enfermedad y manejo son mucho más propensos a presentar pobres resultados en salud. Un mayor conocimiento por parte del paciente influirá positivamente en su auto-eficacia y capacidad para controlarla, mejorando así su bienestar y pronóstico (4).

Se realizó una revisión sistemática en la literatura existente de la efectividad de la educación en autocuidado en mejorar los resultados en salud de niños y adolescentes con epilepsia. Esta revisión mostró que programas estructurados en educación en autocuidado pueden mejorar el conocimiento en relación a la epilepsia, mejorar algunos comportamientos y reducir la frecuencia de crisis en niños y jóvenes con epilepsia. Sin embargo, según la evidencia existente, no se podría determinar cuan efectivo es, ni cuáles son los componentes que un programa debería tener (18).

Se consultó a profesionales de la salud que trabajan directamente con pacientes con epilepsia, sobre cuales son las principales necesidades de autocuidado de estos pacientes. Un tercio de los encuestados nombró como las dos principales, la adherencia al tratamiento médico y adquirir conocimientos en relación a su enfermedad (Tabla 1).

TABLA 1. PRINCIPALES NECESIDADES DE AUTOCUIDADO EN LOS PACIENTES CON EPILEPSIA (n = 101)

PORCENTAJE ENCUESTADOS	TEMAS
32	Adherencia al tratamiento médico
31	Adquirir conocimientos en relación a su enfermedad
14	Aceptar la enfermedad
13	Buena comunicación médico/paciente
13	Acceso a los medicamentos y otros tratamientos
13	Manejo de los factores precipitantes de crisis
9	Autoeficacia
9	Participar en el proceso del tratamiento
7	Tener redes sociales

Modificado de (1).

Los expertos indican que las principales dificultades para el autocuidado de los pacientes son:

- La calidad y la accesibilidad de los proveedores en salud.
- Los efectos psicológicos de la epilepsia (negación, desesperación y depresión, entre otros).
- El estigma y la falta de conocimiento de la comunidad sobre esta enfermedad.
- El alto costo del tratamiento farmacológico (1).

Otra dificultad que presentan los pacientes está relacionada con el empleo. La combinación de crisis, dificultades cognitivas, imposibilidad de conducir vehículos y otras comorbilidades asociadas a la epilepsia pueden reducir o limitar las opciones de trabajo para los pacientes con epilepsia (1).

La adherencia al tratamiento, también fue reportado por los profesionales de la salud como una de las principales dificultades para el autocuidado en epilepsia. Diversos factores pueden disminuir la motivación de los pacientes para seguir con el tratamiento, tal como lo son los efectos secundarios molestos, que pueden reducir la voluntad de los pacientes para seguir un determinado tratamiento (1).

Las dificultades cognitivas son mencionadas como otra dificultad para los pacientes con epilepsia. Las personas con algún déficit cognitivo

tienen muchas más dificultades para comprender y por lo tanto adherir a las indicaciones médicas.

Lo impredecible de las crisis epilépticas también afectaría las capacidades de autocuidado de los pacientes, ya que significa para ellos una fuente de miedo y estrés, lo que limita su capacidad de planificar su futuro a corto y largo plazo (1).

A continuación se grafica las principales dificultades para el autocuidado en pacientes con epilepsia reportadas por los profesionales entrevistados (Tabla 2).

TABLA 2. PRINCIPALES DIFICULTADES PARA EL AUTOCUIDADO EN EPILEPSIA (n = 100)

PORCENTAJE ENCUESTADOS	TEMAS
45	Calidad y accesibilidad de los proveedores en salud
26	Efectos psicológicos y emocionales de la epilepsia
20	Estigma y desconocimiento de la comunidad
15	Disponibilidad de medicamentos
15	Aspectos laborales
14	Adherencia al tratamiento
13	Dificultades cognitivas
12	Impredecibilidad de las crisis
12	Lograr control de la crisis

Modificado de (1).

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO MÉDICO

La adherencia al tratamiento es una de las medidas de autocuidado más importantes. Se debe educar a los pacientes ya que, muchas veces, de esto depende el éxito del tratamiento médico.

La adherencia al tratamiento se define como el grado en que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones dadas por el profesional de la salud. Esto supone una participación activa por parte del paciente y una responsabilidad del médico de establecer un diálogo que permita la toma de decisiones compartidas (5).

La falta de adherencia al tratamiento es un problema prevalente y de relevancia en la práctica clínica, especialmente en el tratamiento de las enfermedades crónicas, presentándose en un 20 a un 50% de los pacientes que las padecen, lo que varía dependiendo del tipo de patología (6).

En el caso de la epilepsia, los estudios muestran resultados muy variados, reportando que aproximadamente entre el 30 al 60% de los

pacientes presentan falta de adherencia al tratamiento farmacológico indicado (7), siendo en el grupo de los adultos mayores (mayores de 65 años) donde se presenta más frecuentemente (8). Probablemente la falta de adherencia al tratamiento es una de las causas más importantes del mal control de la epilepsia y corresponde al principal factor precipitante de crisis (9).

Por otro lado, estudios muestran que la falta de adherencia a los fármacos antiepilépticos estuvo fuertemente asociada a mayores números de hospitalizaciones, días cama, visitas al servicio de urgencia; representando mayores costos en salud en comparación con los pacientes con buena adherencia (16).

Existen varios métodos para medir la adherencia, que se dividen en **directos** e **indirectos**. Los **métodos directos** son todos aquellos que miden los niveles de droga, ya sea en sangre, cabello, saliva, entre otros.

Los **métodos indirectos** son todos aquellos no biológicos, dentro de los que encontramos los autorreportes, el conteo de pastillas, la frecuencia de crisis, asistencia a controles, uso de pastilleros (10).

En epilepsia el método directo más ampliamente utilizado es la determinación de niveles plasmáticos de antiepilépticos, siendo éste muy efectivo en casos en que la falta de adherencia es extrema.

Muchos factores pueden influir en la concentración sérica del fármaco en un mismo paciente, incluyendo la edad, tipo de alimentación recibida y las múltiples interacciones farmacológicas que en estos pacientes suelen ser muy factor muy importante debido a la politerapia (10).

También se debe considerar que la adherencia no se mantiene necesariamente estable durante todo el tiempo. Los pacientes pueden tomar sus medicamentos en forma irregular por lo que, en caso de sospecha de falta de adherencia, una sola determinación del nivel plasmático de antiepilépticos en rango terapéutico no la descartaría, siendo necesaria la toma seriada de niveles plasmáticos en que si se muestran fluctuaciones de la concentración de antiepiléptico en sangre en un periodo donde la indicación y las condiciones se han mantenido constantes, puede sugerir que el paciente está tomando sus fármacos en forma irregular (10, 17).

Los factores que influyen en la falta de adherencia se pueden dividir en los **relacionados con el paciente, la patología, el sistema sanitario, la relación médico-paciente y con el tratamiento propiamente tal**.

Los pacientes toman decisiones sobre su medicación basándose en su conocimiento sobre la patología y posible tratamiento, en su percepción sobre la necesidad de usar medicación y sus preocupaciones sobre la misma. La decisión de tomar un medicamento y continuar tomándolo a través del tiempo debe considerarse un comportamiento complejo por lo que el profesional de la salud debe considerar el deseo de los pacientes de minimizar la cantidad de remedios que

toman, preguntar a los pacientes en relación a sus inquietudes acerca de la medicación, tal como efectos adversos; y discutir con los pacientes sobre cómo incorporar la toma de medicación a su rutina diaria.

Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento.

Podemos mencionar (5):

- Simplificar el régimen posológico. Siendo ésta una de las intervenciones con mayor evidencia de eficacia, en donde la adherencia es mayor en regímenes de tratamiento con tomas de una vez al día frente a las de dos veces al día y tres veces al día.
- Educar al paciente y su familia en relación a su enfermedad y tratamiento.
- Si se detecta en un paciente falta de adherencia, indagar si es intencionada o no.
- Preguntar sobre las creencias y preocupaciones del paciente sobre su medicación.
- Sugerir a los pacientes llevar un registro de las tomas de su medicamento.
- Hacer partícipe al paciente de la monitorización de su enfermedad. Por ejemplo solicitar que lleve un registro de crisis.
- Utilizar pastilleros, sistemas personalizados de dosificación, etc.
- Discutir con el paciente sobre los beneficios y desventajas del tratamiento, así como los efectos a largo plazo de la medicación.
- Incorporar la toma del medicamento a rutina diaria del paciente.
- Uso de alarma de reloj para recordar el momento de administración.
- Considerar ajuste de dosis, el cambio a otro medicamento y otras estrategias, como el cambio de hora en la administración.
- Preguntar al paciente si el costo de la medicación supone un problema y considerar opciones para reducirlo.

PRIVACIÓN DE SUEÑO

Otro aspecto sobre el cual es necesario educar a los pacientes es la importancia que tiene una adecuada higiene del sueño y los riesgos de la privación de sueño.

La evidencia existente reconoce a la privación de sueño como un factor precipitante de crisis epilépticas y que facilita la aparición de descargas epileptiformes interictales.

Características del electroencefalograma después de una privación de sueño sugiere que ésta podría activar crisis primariamente generalizadas, siendo el riesgo más alto dentro de las primeras 48 horas después de la privación de sueño (11). Además se debe considerar que la privación de sueño comúnmente se asocia a otras condiciones, tales como el stress físico y mental; y el abuso de sustancias, que son por sí solas, precipitantes de crisis.

Se recomienda a los pacientes que adopten hábitos regulares de sueño de modo de adquirir una rutina saludable, en donde se privilegie el sueño nocturno, durmiendo la cantidad de horas para obtener la sensación de haber descansado. Indicando que siempre se debe evitar el traspasar, pero en caso de ser necesario, se debe

dormir una siesta previa y en la mañana siguiente no se debe levantar temprano (12).

En el caso de pacientes adultos, siempre es importante evaluar el tipo de trabajo que realizan, ya que existen algunas actividades que requieren la realización de turnos de noche, por lo que sería necesario recomendar el cambio de tipo de trabajo o la solicitud al empleador de realización sólo de turnos diurnos.

PRIMEROS AUXILIOS EN CRISIS EPILÉPTICAS

Los primeros auxilios en crisis epilépticas son básicamente muy simples. Sin embargo, las personas que están involucradas en el cuidado de los pacientes que pueden presentarlas, incluyendo padres, profesores, enfermeras escolares, compañeros de trabajo y la comunidad en general, presentan una falta de conocimiento y un nivel alto de ansiedad en relación al hecho de enfrentarse a un paciente con una crisis convulsiva, en muchas ocasiones, siendo desproporcionado a la severidad de la situación (13).

En el 2002, en una encuesta sobre epilepsia y primeros auxilios, un tercio de los encuestados indicaron conocer a una persona con epilepsia y de ellos, sólo entre el 35% y el 40% dicen que sabrían qué hacer en caso de crisis (13) (Tabla 3).

De acuerdo con un estudio realizado en Estados Unidos, en donde se encuestaron 654 padres o tutores que asistieron durante el año 2002 al servicio de urgencia, aproximadamente el 71% sabía que el aspecto más importante de los primeros auxilios es proteger a la persona que está teniendo una crisis. En Taiwán, un trabajo donde se entrevistaron a 216 padres de niños con convulsiones febriles, se encontró que muchos de ellos tenían ideas equivocadas sobre los primeros auxilios, tales como que es apropiado sacudir o intentar despertar al niño durante la convulsión o que uno debe mantener los dientes separados o es necesario introducir objetos en la boca del niño durante la crisis (13).

Independiente del tipo de crisis que presente una persona, el aspecto fundamental en el que se debe hacer hincapié en la educación en primeros auxilios es que se debe proteger al paciente de daños producto de las crisis. Las crisis pueden provocar alteración del nivel de conciencia o inconciencia, por lo que el paciente está vulnerable a daños. Un adecuado manejo de una crisis va a depender del tipo de crisis, del contexto y de si hay o no compromiso de conciencia. La gran mayoría de las crisis son autolimitadas y cesarán por sí mismas, por lo que no corresponden a una emergencia médica que requiera de asistencia en forma inmediata. Sin embargo, una crisis prolongada o que se repita pueden indicar que se está en presencia de un estatus epiléptico. En este caso la intervención educativa tiene como objetivo que la persona que asiste a un paciente, actúe antes del desarrollo del *status*, y esto requiere una rápida administración de fármacos antiepilépticos de emergencia y educación acerca de cómo responder frente a este

TABLA 3. RESULTADOS DEL 2002 DEL CENTRO DE CONTROL DE ENFERMEDADES Y PREVENCIÓN: ENCUESTA DE ESTILOS SALUDABLES RELACIONADA CON EPILEPSIA Y PRIMEROS AUXILIOS EN CRISIS

	% QUE RESPONDIERON MODERADAMENTE O MUY DE ACUERDO (n=4.397)	
	Hombres	Mujeres
Tiene conocimiento en epilepsia	23,1	26,8
Sabe qué hacer si alguien está teniendo una crisis	35,9	38,3
Conoce a alguien con epilepsia	28,1	32,7
Ha visto a alguien teniendo una crisis	51,6	51,4
Subgrupo de los que conocen a alguien con epilepsia		
Tienen conocimiento en epilepsia	40,7	
Sabe qué hacer si alguien está teniendo una crisis	53,7	

Modificado de (13).

tipo de eventos. La ventana recomendada para la administración de medicamentos para abortar las crisis es de 5 a 10 minutos de crisis continuas; por lo tanto, la administración de fármacos antiepilépticos antes de que el paciente llegue al hospital corresponde al manejo óptimo. La administración de diazepam rectal en el hogar por los padres y/o cuidadores que han sido educados en relación al adecuado manejo de las crisis es una estrategia importante para prevenir el *status* epiléptico (13).

La educación en primeros auxilios mejora los conocimientos, las actitudes, disminuye el nivel de ansiedad y promueve un adecuado manejo de los padres y familiares de pacientes con epilepsia. Y, el entrenamiento en relación al uso en el hogar del diazepam rectal y antiepilépticos de emergencia, empodera a los pacientes y sus cuidadores entregándoles más sensación de control sobre su condición.

DIARIO DE CRISIS

El diario de crisis es una forma de auto reporte que consiste en un registro escrito que lleva el paciente o sus cuidadores de las crisis que presenta. Este registro permite tanto al paciente como a su médico tratante contar con información, lo más objetiva posible, sobre la frecuencia de crisis y entrega la posibilidad de contar con un registro de la evolución de las crisis en el tiempo, permitiendo así, evaluar la respuesta a un determinado tratamiento, conocer el transcurso natural de la enfermedad en el paciente, determinar los factores precipitantes de crisis e identificar los distintos tipo de crisis presentes.

Los diarios de crisis dependen primero del reconocimiento que tengan tanto el paciente como su familia del tipo de las crisis que presenta el paciente y de lo constante que sean con el registro. Aproximadamen-

te la mitad de las crisis registradas durante un monitoreo vídeo-EEG no son conocidas por el paciente o su familia (14).

Lo primero que se debe hacer al educar a un paciente en relación a la confección de un diario de crisis, es ayudarlo a identificar correctamente las crisis y diferenciar los distintos tipos que presenta. En muchas oportunidades los pacientes sólo identifican como crisis las convulsiones; por lo tanto, no registran los otros tipos.

Otro aspecto importante es indicar al paciente que deben registrar los eventos que pudieran precipitar alguna crisis o el aumento de éstas, ya sea olvido de alguna dosis de su antiepiléptico, privación de sueño, fiebre, infección, etc. Esto le permite al médico identificar los precipitantes de crisis específicos del paciente de modo de modificar estilos de vida o, en algunos casos, podría contribuir a la identificación de síndrome epiléptico, tal como en epilepsias reflejas, epilepsias fotosensibles, epilepsias catameniales, etc.

CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo moderado de alcohol no aumentaría la frecuencia de las crisis y no afectaría significativamente los niveles séricos de los fármacos antiepilépticos. Por lo tanto, los pacientes adultos con epilepsia deberían poder consumir alcohol en cantidades limitadas. Sin embargo, se debería restringir en pacientes con un historial de abuso de alcohol y/o de sustancias y en los que tienen antecedentes de crisis relacionadas con la ingesta de alcohol (15).

El riesgo más grave de presentar crisis en relación con el consumo de alcohol es durante la privación. La abstinencia del alcohol reduce el umbral convulsivo, un efecto que puede estar relacionado con la dosis de alcohol,

la rapidez de la retirada y la cronicidad de la exposición. Las personas que abusan de alcohol en forma crónica están en riesgo significativamente mayor de desarrollar convulsiones, que pueden ocurrir durante la abstinencia o intoxicación. El abuso de alcohol predispone a trastornos médicos y metabólicos que pueden disminuir el umbral convulsivo o provocar síntomas parecidos a convulsiones. Por lo tanto, en la evaluación de una convulsión en un paciente que está borracho o ha abusado del alcohol, se debe investigar cuidadosamente para determinar la causa (15).

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS MOTORIZADOS

Las crisis epilépticas que ocurren durante la conducción de vehículos significan un alto riesgo de accidentes, secuelas importantes y muerte para la persona que conduce el vehículo y para terceras personas involucradas.

La legislación prohibió, en un comienzo, en forma absoluta la conducción de vehículos por personas con epilepsia. A partir de la década del 40, en la cual se produce un avance importante en el tratamiento farmacológico de estos pacientes, esto comenzó a revertir paulatinamente. Llegando a la década del 70, en algunos estados de Estados Unidos, a otorgarse licencia a personas con un adecuado control de crisis.

Actualmente en Estados Unidos existen diferentes normas, según el estado, que autorizan la conducción de vehículos con un tiempo mínimo de libertad de crisis que va desde los tres a 12 meses, con un promedio de 6 meses. En el Reino Unido y Canadá se requiere un año sin crisis y en Australia dos años (19).

En Chile la ley del tránsito establece que "no se otorgará licencia de conductor a quien carezca de aptitudes físicas o psíquicas que lo habiliten para conducir un vehículo motorizado o hagan peligrosa su conducción".

- Para todo tipo de licencias se consideran todas aquellas patologías que produzcan crisis de compromiso de conciencia, cualquiera sea su causa.

- Todas aquellas enfermedades que produzcan incapacidad de efectuar movimientos voluntarios que impidan actuar con la rapidez y precisión que la conducción de vehículos requiere.

En la ley se establece una excepción para los solicitantes de licencias no profesionales: "No obstante lo señalado anteriormente, se podrá otorgar licencia de conducción restringida, con la presentación del informe correspondiente del médico tratante, en que se certifique bajo su responsabilidad y acompañado de los exámenes pertinentes, que la deficiencia está compensada y que el postulante se encuentra en condiciones de salud normal y controles periódicos".

En la práctica lo que sucede es que declarar tener cierta enfermedad no es obligatorio y la omisión no está castigada por la ley (20).

Se ha propuesto una nueva legislación que incluya restricciones permanentes en algunos tipos de epilepsia con daño estructural del cerebro. Y entrega de licencias para pacientes con un año sin crisis y EEG normal, o dos años sin crisis después de suspendido el tratamiento con EEG sin actividad epileptiforme, en la mayoría de los casos (19).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noreen C, Stoll S, Youatt E, Sweetman M, Derry R, Gorelick A. Fostering epilepsy self management: The perspectives of professionals. *Epilepsy & Behavior* 2010;19:255–263.
2. Buelow J, Johnson J. Self-Management of Epilepsy: A Review of the Concept and Its Outcomes. *Disease Management & Health Outcomes* Dec 2000;8(6):327-336.
3. Osborne P, Colleen D. Self-Management in Epilepsy Care: Putting Teen and Families in the Center. *Exceptional Parent* Jun 2006;36(6):46-48.
4. Cole K, Ali I. Implementation of an Epilepsy Self Management Protocol in an Outpatient Neurology Clinic. *Neurology* April 2012; 23(78):P01.061.
5. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/1176/43042/43042.pdf>
6. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Información farmacoterapéutica de la comarca 2011; 19(1). Disponible en <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>
7. Leppik I. Compliance Turing treatment of Epilepsy. *Epilepsia* 1988;29(2):S79-S84.
8. Davis K, Candrilli S, Heather E. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008;49(3):446–454.
9. Jones R, Butler J, Thomas V, Peveler R, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006; 15: 504-508.

10. Paschal A, Hawley S, Romain T, Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: Review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia* 2008; 49(7):1115–1122.
11. Rauch E. Factores desencadenantes de crisis epilépticas. *Revista Chilena de Epilepsia* Diciembre 2007;8(1):38-44.
12. Acevedo C, Campos M, Nuñez L. Preguntas frecuentes y sus respuestas acerca de la epilepsia. *Epilepsias todo lo que usted debe saber*, 2da edición, Santiago 2007:475-783.
13. O'Hara K. First Aid for Seizures: The Importance of Education and Appropriate Response. *J Child Neurol* 2007; 22 (5): 305-375.
14. Fisher R, Blum D, DiVentura B, Vannest J, Hixson J, Moss R, Herman S, Fureman B, French J. Seizure diaries for clinical research and practice: limitations and future prospects. *Epilepsy Behav* 2012;24(3):304-310.
15. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsy* 2001; 42(10): 1266-1272.
16. Faught E, Weiner J, Guerin A, Cunnington M, Sheng Duh M. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study. *Epilepsia* 2009;50(3):5.
17. Leppik I, Cloyd J, Sawchuk R, Pepin S. Compliance and variability of plasma phenytoin levels in epileptic patients. *The Drug Monit* 1979;1:475-83.
18. Stokes T, Shaw E, Camosso-Stefinovic J, Baker R, Baker G, Jacoby A. Self-management education for children with epilepsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1.
19. Forster J, Fuentes D. Aspectos legales de las Epilepsias. En Acevedo C, Campos M, Mesa T, Nuñez L. *Epilepsias todo lo que usted debe saber*, 2da edición, Santiago 2007:319-326.
20. Acevedo C, Kochen S. Aspectos legales de las Epilepsias En: Campos M, Kanner A. *Epilepsias Diagnóstico y tratamiento*, Santiago, Editorial Mediterraneo, 2004: 863-874.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS EN EPILEPSIA

ETHICAL CONSIDERATIONS IN EPILEPSY

DR. FERNANDO NOVOA S. (1), DR. JUAN FRANCISCO CABELLO A. (1), (2)

1. Neurólogo Infantil. Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.
2. Unidad de Neurología Infantil y de la Adolescencia. Clínica Las Condes.

Email: til@vtr.net

RESUMEN

De todas las enfermedades, la epilepsia es probablemente una de las más pobremente entendida por el público en general. Para muchas personas con epilepsia, la realidad social de su condición es equivalente a un estigma. Si bien se han documentado progresos en las actitudes públicas hacia la epilepsia, los restos de las "antiguas" ideas acerca de la epilepsia continúan formando conceptos populares que resultan en un contexto social difícil para los afectados. La relación entre el estigma y el deterioro de la calidad de vida está bien documentada.

Abordar el problema de las falsas interpretaciones en torno a la epilepsia requiere efectivamente de una educación adecuada de la sociedad en su conjunto, incluidos los pacientes, los proveedores de cuidado de la salud, trabajadores sociales, grupos de apoyo y particularmente de los responsables de confeccionar políticas de salud.

Palabras clave: Epilepsia, ética, calidad de vida, discriminación, legislación, protección social, estigma.

SUMMARY

Of all the diseases, epilepsy is probably one of the most poorly understood by the general public. For many people with epilepsy, the continuing social reality of their condition is as a stigma. While there have been documented improvements in public attitudes towards epilepsy, the remnants of "old"

ideas about epilepsy continue to inform popular concepts resulting in a difficult social environment for those affected. The relationship between stigma and impaired quality of life is well documented. Tackling the problem of stigma effectively requires the proper education of the whole society, including patients, health care providers, social workers, support groups and policy makers.

Key words: Epilepsy, ethics, quality of life, discrimination, legislation, social protection, stigma.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos de mayor prevalencia y se caracteriza por no tener límites de edad, geográficos, de raza o género. Tiene la particularidad de que el impacto de ésta, como enfermedad es especialmente marcado y afecta gravemente no sólo al paciente que la padece, sino también a su familia e indirectamente a toda la comunidad.

La carga particular que representa esta condición se debe por una parte a los peligros físicos de la epilepsia, resultante de la imprevisibilidad de las posibles consecuencias debido a las crisis, como también a las inevitables alteraciones cognitivas de los fármacos que se utilizan para prevenir las crisis.

Además, es especialmente importante la exclusión social que experimentan los pacientes portadores de epilepsia, como resultado de las actitudes negativas de las personas hacia ellos y el estigma, ya que incluso los niños con epilepsia pueden no ser aceptados como alumnos

en algunas escuelas debido a su condición de “epilépticos”. Los adultos tienen especiales dificultades para mantener una pareja estable, y el empleo es a menudo negado, incluso cuando las convulsiones no harían las condiciones del trabajo, inadecuadas o inseguras. Surge así, un escenario potencial de discriminación de los pacientes portadores de epilepsia, que debe ser conocido por todos y se deben tomar las providencias del caso para que no ocurran.

Por otra parte, la progresiva introducción al mercado de nuevos fármacos y terapias con dispositivos de alto costo para algunas formas de epilepsia de difícil control, han significado que cada vez el porcentaje de pacientes que tienen acceso a ellos sea menor. Esto significa una inequidad, una diferencia injusta, para las personas portadoras de epilepsia, por la imposibilidad en el acceso a algunos tratamientos por su elevado precio, diferente en comparación a lo que ocurría en el pasado en que los fármacos eran más baratos y por lo tanto al alcance de todos, aunque con más efectos secundarios indeseables que los actuales.

Por lo tanto, debido a la injusta discriminación de que son objeto y otras razones expuestas, la epilepsia es un trastorno con importantes implicancias éticas, que además va asociada a alteraciones psicológicas significativas, con elevados niveles de ansiedad, depresión y baja autoestima, mayores en comparación incluso a las que sufren personas portadoras de otras enfermedades crónicas.

ASPECTOS PROPIOS DE LA EPILEPSIA

Los pacientes y sus familias aún son víctimas de la estigmatización y la discriminación en muchas partes del mundo. En los 2.000 años transcurridos entre Hipócrates y los tiempos modernos, con frecuencia el mundo la ha asociado con lo sobrenatural. Las personas con epilepsia fueron temidas y sometidas a la estigmatización social, aisladas en sus comunidades e incluso castigados por sus ataques. En muchas comunidades, se consideró a las personas que convulsionaban como poseídas por demonios o castigadas por divinidades por sus malas conductas. Es frecuente en el relato de los pacientes con epilepsia que cuando presentan una crisis durante el horario laboral, sus compañeros de trabajo se muestran asustados, ansiosos y luego adoptan actitudes de discriminación, aumentando estas y con mayor repercusión en los empleadores del paciente. El desconocimiento de la enfermedad y el no saber qué hacer ante estas situaciones, podría estar relacionado con esta conducta.

El estigma del paciente con epilepsia es un fenómeno social y una experiencia personal, caracterizado por la exclusión, condena o devaluación que resulta de un juicio social adverso, atribuible a un problema de salud médicamente injustificado. Para entender la naturaleza del estigma es necesario conocer las actitudes y creencias de la población general. Las causas de discriminación y estigmatización en la mayoría de los casos responden a la ignorancia, al miedo y a una falta de educación. Esto se deduce con la comprobación de que los sujetos

con mayor nivel de educación casi en su totalidad revelan no tener prejuicios con pacientes con epilepsia, mientras que en las personas con menor nivel de educación un porcentaje significativo reconoce tenerlos.

Existe por otra parte, en algunos casos, una actitud negativa desde el propio paciente con epilepsia, predominando los factores de la baja autoestima, falencias educacionales (menor acceso y mayor deserción escolar), lo que es sumado a los prejuicios y la ignorancia de los empleadores (1).

La percepción de las personas que lo rodean dentro de su núcleo familiar, así como el entorno habitual (amigos, escuela, trabajo, etc.) son muy importantes para la autoestima del paciente con esta enfermedad, ya que esta apreciación negativa deteriora la calidad de vida del paciente y refuerza el estigma, con significativas implicancias en el ambiente laboral, la escuela y la interacción social (2).

Igualmente es necesario agregar que la enfermedad psiquiátrica es un factor de riesgo importante, ya que la epilepsia actualmente no es considerada como una enfermedad en la que las convulsiones son la única preocupación. Se ha demostrado de manera convincente que la comorbilidad psiquiátrica es un importante factor de riesgo, incluso en la muerte prematura en personas con epilepsia. Además de las dificultades de aprendizaje graves que se pueden producir, la epilepsia puede afectar el aprendizaje de varias maneras. Un área importante de mal funcionamiento cognitivo en las personas con epilepsia es la pérdida de memoria. Este deterioro puede variar desde una simple mala concentración y olvidos menores, hasta el compromiso de conciencia y desorientación. Las convulsiones también pueden afectar el aprendizaje a través de la reducción de la vigilancia al interferir con el almacenamiento de información a corto plazo y abstracción. Las convulsiones frecuentes y sin control afectan el aprendizaje de toda nueva información, debido a la cantidad de tiempo que la persona no es consciente del medio ambiente que le rodea. Las convulsiones nocturnas pueden interrumpir la consolidación de la memoria y afectar las funciones del lenguaje. En los niños, estos temas son de gran relevancia ya que, siempre cuando las alteraciones cognitivas se producen, incluso si éstas son temporales, pueden afectar el progreso educativo y llevar a la restricción de las oportunidades de trabajo en la vida más tarde (3).

LA CARGA MUNDIAL Y ESTIGMA DE LA EPILEPSIA

Las sensaciones negativas de muchas personas con epilepsia son mayores que lo que significa tener cáncer, o incluso infección por VIH. Además, los tratamientos incluyen medicamentos, que pueden tener un profundo efecto sobre la memoria, el comportamiento y la capacidad cognitiva. La dieta cetogénica, que ha tenido un éxito notable en el control de algunos pacientes con epilepsia refractaria implica una severa restricción alimentaria, y además no está exenta de complicaciones. Los riesgos de la cirugía de la epilepsia necesaria

para controlar las crisis en algunos pacientes, tiene una significativa morbilidad.

Por otra parte numerosos estudios han demostrado que las personas con epilepsia tienen más probabilidades de morir prematuramente que la población general.

Se considera que más de 80% de las personas con epilepsia viven en países en etapas de desarrollo, donde la condición de ellas sigue siendo en gran parte sin tratar. Estas personas pueden llevar una vida normal si se tratan adecuadamente, pero la mayoría de ellos no reciben un tratamiento eficaz (1, 4). Es necesario tener presente que en todos los países, incluso en los desarrollados, existen grupos cuyas condiciones de vida son comparables a las condiciones propias del subdesarrollo. A pesar del hecho de que actualmente se dispone de muchos tratamientos eficaces y de bajo costo, hasta 9 de 10 personas con epilepsia en África no reciben tratamiento, según lo declarado por Margaret Chan, Directora General de la Organización Mundial de la Salud (Comunicado de prensa OMS / 4 27 enero 2007). Las razones de la falta de disponibilidad de tratamiento incluyen: insuficiencias en los sistemas de salud, falta de personal capacitado, falta de medicamentos esenciales, y las creencias y prácticas tradicionales que a menudo hacen no considerar la epilepsia como una condición tratable. Esta brecha en el tratamiento aumenta en gran medida la carga de la epilepsia y la discapacidad.

A pesar de los progresos en relación al tratamiento médico de la epilepsia, incluyendo el desarrollo de una serie de nuevos fármacos antiepilépticos, no ha habido una preocupación suficiente de los países en prestar mayor atención a la adaptación social de las personas con epilepsia, situación que todavía es muy limitada. En este aspecto, si no se asegura la protección del seguro médico, se deja a las personas con epilepsia innecesariamente expuestas a riesgos que en gran parte no tienen relación con la epilepsia misma. Las restricciones a la obtención de un seguro no se limitan a los países en desarrollo. Se ha informado de que hasta un 36% de las personas con epilepsia se les negó uno o más tipos de seguros en el Reino Unido (5). Este comportamiento discriminatorio se traduce en una restricción del derecho a una adecuada seguridad financiera en la protección contra los riesgos tanto para el individuo como para su familia. Esto tiene especial relevancia ya que se ha mostrado que las personas con discapacidades del desarrollo, como la epilepsia, tienen un mayor riesgo de ser víctimas de violencia y abusos (6).

La investigación sobre los intereses profesionales de las personas con epilepsia demuestra que a las personas con esta patología a menudo no se les estimula a capacitarse en el área de su interés debido a posibles consecuencias por la sola situación de tener epilepsia (7). De la información disponible, se hace evidente que aunque las prácticas específicas pueden variar de un país a otro, actitudes y comportamientos discriminatorios perjudiciales hacia las personas con epilepsia son comunes en todo el mundo.

LEGISLACIÓN

La legislación se ha basado en siglos de estigmatización y ha existido hasta recientemente o todavía en muchos países. Sakikku [Todas las Enfermedades], un texto de medicina escrito en 1700 AC, durante el reinado del rey Hammurabi en Babilonia, describe una ley penal y comercial que permite que propietarios de esclavos puedan devolver un esclavo que tuvo una convulsión hasta un mes después de su compra y "se devolverá la totalidad del importe pagado".

Leyes antimatrimonio, bajo pena de sanciones, se introdujeron en varios países hace más de 200 años. Ellas se han mantenido, pero no se han aplicado desde hace muchos años. En los Estados Unidos, por ejemplo, hasta 1956, 17 estados prohibían a las personas con epilepsia contraer matrimonio. El último estado en derogar la ley que prohíbe el matrimonio a las personas con epilepsia lo hizo sólo en 1980. En el Reino Unido, la ley que prohibía a las personas con epilepsia contraer matrimonio fue derogada recién en 1970. En algunas partes del mundo, la epilepsia sigue siendo comúnmente vista como motivo de anulación o la prohibición del matrimonio (7). En los Estados Unidos, la primera ley para prohibir la discriminación contra las personas con discapacidades físicas se aprobó en 1973. Sin embargo, esto tuvo un alcance limitado, y no fue hasta 1990 que la aprobación de la Ley de Estadounidenses con Discapacidades proporciona una mayor solución uniforme a la discriminación persistente (8). Como ejemplo, hasta la década de 1970, todavía era legal en los Estados Unidos impedir que cualquier persona con convulsiones entrara a restaurantes, teatros, centros recreativos y otros lugares públicos. Estas restricciones legales han perpetuado el estigma asociado a la epilepsia en la sociedad moderna (9).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La justicia es un principio ético complejo, con significados que van desde el trato justo de las personas a la asignación equitativa de los recursos en salud.

La justicia en este último sentido se refiere a la distribución equitativa de los beneficios y los costos para los individuos en la sociedad, y cómo se establecen los derechos de los individuos con necesidades diferentes.

Ambas interpretaciones de la justicia son especialmente aplicables a la epilepsia, ya que ella es una condición que ha concentrado la ignorancia y la superstición de la humanidad durante milenios y las personas que sufren de esta enfermedad han sido discriminadas y tratadas con gran injusticia. Ellas requieren de una protección especial por parte de la sociedad.

Esta necesidad de protección especial de algunas personas está debidamente fundamentada en la obra Teoría de la Justicia, de John Rawls. En Teoría de la Justicia, Rawls intenta resolver el problema de la justicia distributiva empleando una variante del recurso del contrato social. La teoría resultante se conoce como "Justicia como equidad", de la cual

Rawls deriva sus dos célebres principios de justicia: El principio de la libertad y el principio de la diferencia.

Las personas con epilepsia nunca van a lograr una igualdad con las personas sanas. Son diferentes, pero no es lo mismo la desigualdad a la inequidad. La inequidad se refiere a diferencias injustas y susceptibles de ser corregidas.

La Justicia de John Rawls consiste en que una sociedad es justa cuando distribuye los bienes en partes iguales, cuando todos sus miembros son iguales. Cuando los miembros son desiguales, la sociedad es justa cuando distribuye los bienes en forma desigual de tal modo que los más desaventajados sean los favorecidos. Esto es lo que debemos lograr para las personas que sufren de Epilepsia. Lograr un trato y acceso al trabajo y a la educación de acuerdo a sus reales potencialidades, sin discriminación. Lograr el acceso a los nuevos tratamientos sin la limitación que actualmente significa la capacidad de los enfermos de costearlos por sus propios medios al quedar excluidos muchos de ellos en los seguros de salud. Hay quienes discuten la limitación de utilizar fármacos genéricos en epilepsia, ya que no existirían a la fecha estudios que demuestren la necesidad de utilizar drogas originales por sobre medicamentos bioequivalentes de menor costo (10). Ha habido importantes progresos, pero aún queda mucho por hacer particularmente en el área de la educación de la sociedad.

CONCLUSIONES

Este recorrido sobre el significado que tiene vivir con epilepsia es un poco decepcionante, ya que a pesar de todos los esfuerzos educativos y el logro de algunos progresos, los conceptos erróneos permanecen y las personas con epilepsia siguen sufriendo de prejuicio y discriminación. Los medios de comunicación a menudo difunden una información inexacta, destacando accidentes o hechos delictivos realizados por personas con epilepsia. Hay muy pocas enfermedades que sufren de tal grado de ignorancia sobre ella y falsedad.

Sin embargo, la vida de personas famosas con epilepsia puede servir como un ejemplo para los demás, a los medios de comunicación y para cualquier persona que tiene prejuicios contra las personas con esta condición.

Para mejorar la calidad de vida de las personas con epilepsia se necesitan en todo el mundo, grandes esfuerzos para educar a los medios de comunicación y al público en general, así como a los profesionales y también a pacientes con epilepsia.

Sería de gran utilidad que hombres de relevancia pública pudieran dar a conocer su condición de presentar epilepsia, para proporcionar modelos de conducta que puedan contribuir a que en la sociedad logremos el cambio necesario para que aquellos portadores de epilepsia no sean injustamente discriminados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, Vickrey B, Gibson P. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 2000; 41(1):39–51.
2. Birbeck GL, Hays RD, Cui XP, et al. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(5):535–8.
3. Global Campaign Against Epilepsy. Atlas: epilepsy care in the World 2005. Geneva: WHO; 2005.
4. Bowling A. The effects of illness on quality of life: findings from a survey of households in Great Britain. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(2):149–55.
5. Elliot JO, Lu B, Shneker B, et al. Comorbidity, health screening and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(1): 125–9.
6. Pulsipher DT, Seidenberg M, Jones J, et al. Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9(3): 510–4.
7. Hanna NJ, Black M, Sander JW, et al. The national sentinel audit of epilepsy-related death. London (England): The Stationery Office; 2002.
8. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK Community study. *Epilepsia* 1996;37(2): 148–61.
9. Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997; 38(3):353–62
10. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2010 Mar 26;70(5):605-21.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LAS CONVULSIONES DESPUÉS DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA



RICHARD MARIGOLD, ALBRECHT GÜNTHER, DIVYA TIWARI, JOSEPH KWAN

Cómo citar la revisión: Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Fármacos antiepilépticos para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 6. Art. No.: CD008710. DOI: 10.1002/14651858.CD008710

RESUMEN

Antecedentes

La hemorragia subaracnoidea puede dar lugar a convulsiones agudas y a largo plazo. Existen dudas con respecto a la administración de fármacos antiepilépticos (FAE) para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea y, actualmente, no hay consenso acerca del tratamiento.

Objetivos

Evaluar los efectos de los FAE para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Epilepsia (Cochrane Epilepsy Group), en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (2013, número 1) en The Cochrane Library, y en MEDLINE (1946 hasta el 12 marzo 2013). Se verificaron las listas de referencias de los artículos recuperados a partir de estas búsquedas.

Criterios de selección

Se consideraron todos los ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios en los que los pacientes fueron asignados a un tratamiento (uno o más FAE) o placebo.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión (RM y JK) seleccionaron y evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los estudios. Si los estudios se incluyeron, un autor extrajo los datos y el otro los verificó.

Resultados principales

No se encontraron estudios relevantes.

Conclusiones de los autores

No existen pruebas para apoyar o refutar el uso de fármacos antiepilépticos para la prevención primaria o secundaria de las convulsiones relacionadas con la hemorragia subaracnoidea. Se necesitan urgentemente ensayos controlados aleatorios bien diseñados para guiar la práctica clínica.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Fármacos antiepilépticos para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea

La finalidad de esta revisión fue examinar si puede justificarse el uso sistemático de fármacos antiepilépticos para prevenir las crisis epilépticas después de la hemorragia subaracnoidea. Ésta incluye a pacientes que todavía no sufrieron convulsiones (prevención primaria) y a pacientes que ya presentaron una (prevención secundaria).

Las crisis epilépticas son causadas por descargas rítmicas anormales de las células nerviosas dentro del cerebro que dan lugar a cambios involuntarios en el movimiento o la función corporal, en las sensaciones, el nivel de conciencia o el comportamiento. Después de una hemorragia subaracnoidea, las convulsiones pueden ocurrir en hasta el 25% de los pacientes, y pueden ser desencadenadas por el daño a las células nerviosas causado por la misma sangre, la formación de tejido cicatrizal y el edema alrededor del sitio de la hemorragia. Las convulsiones recurrentes que no se controlan pueden causar morbilidad y mortalidad considerables, impedir la recuperación neurológica y reducir la calidad

de vida. Por el contrario, los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos incluyen diarrea, náuseas y vómitos, somnolencia, mareos, agitación, temblores, confusión y erupción cutánea. Dichos efectos deben considerarse al prescribir fármacos antiepilépticos, debido a que los mismos fármacos pueden obstaculizar la recuperación y la rehabilitación neurológica.

Hasta la fecha, no existe ningún ensayo controlado aleatorio que compare los fármacos antiepilépticos con placebo después de la hemorragia subaracnoidea. Algunos estudios retrospectivos indicaron resultados más deficientes en los pacientes que recibieron tratamiento antiepiléptico en dosis mayores y de mayor duración, según se explica en la revisión, aunque no proporcionan pruebas con la solidez necesaria para recomendar el uso habitual.

Actualmente, no hay pruebas suficientes para justificar el uso habitual de fármacos antiepilépticos para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la hemorragia subaracnoidea y un ensayo controlado aleatorio doble ciego que compare los fármacos antiepilépticos con placebo ayudaría a aclarar este asunto importante.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO DE LA FARMACOTERAPIA ANTIEPILEPTICA EN LOS PACIENTES CON EPILEPSIA



SINAA AL-AQEEL, JAWZA AL-SABHAN

Cómo citar la revisión: Al-aeel S, Al-sabhan J. Estrategias para mejorar el cumplimiento de la farmacoterapia antiepiléptica en los pacientes con epilepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 1. Art. No.: CD008312. DOI: 10.1002/14651858.CD008312

RESUMEN

Antecedentes

El cumplimiento deficiente del tratamiento con fármacos antiepilépticos se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad. Esta revisión se centró en las intervenciones diseñadas para ayudar a los pacientes en el cumplimiento con los fármacos antiepilépticos.

Objetivos

Determinar la eficacia de las intervenciones para mejorar el cumplimiento con los fármacos antiepilépticos en adultos y niños con epilepsia.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Epilepsia (Cochrane Epilepsy Group) (24 junio 2010), en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (The Cochrane Library 2010, número 2) y en bases de datos electrónicas: MEDLINE (OVID) (1950 hasta junio 2010); EMBASE (OVID) (1980 hasta 2010, semana 24); CINAHL (1982 hasta junio 2010) y PsycINFO (22 junio 2010) y las listas de referencia de artículos relevantes.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios de intervenciones para mejorar el cumplimiento de los pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia (como se definió en los estudios individuales), de cualquier edad y sexo, tratados con fármacos antiepilépticos en ámbitos de atención primaria, ambulatorios o de la comunidad.

Obtención y análisis de los datos

Se revisaron los títulos y los resúmenes para determinar la elegibilidad. Dos autores de la revisión, de forma independiente, extrajeron los datos y evaluaron cada estudio según los criterios Cochrane. Los estudios difirieron ampliamente en la intervención y las medidas de cumplimiento, por lo que no fue apropiado combinar los datos.

Resultados principales

Seis ensayos cumplieron los criterios de inclusión: cinco estuvieron dirigidos a pacientes adultos con epilepsia con un número combinado de pacientes de 222 y uno estuvo dirigido a los padres de niños con epilepsia (n = 51). La duración del seguimiento fue generalmente corta: de

uno a seis meses. Se examinaron dos tipos principales de intervención: modificación educacional y conductual. Cada estudio comparó el tratamiento con ninguna intervención o "atención habitual". Ninguno comparó una intervención con otra. Los resultados no se agruparon debido a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a las intervenciones y los métodos utilizados para medir el cumplimiento. La educación y el asesoramiento de los pacientes con epilepsia han mostrado un éxito variable. Las intervenciones conductuales como el uso de intervenciones con recordatorios intensivos y con "intención de implementación" proporcionan efectos más positivos sobre el cumplimiento.

Conclusiones de los autores

Las intervenciones con recordatorios intensivos y con "intención de implementación" parecen alentadoras para mejorar el cumplimiento con las medicaciones antiepilépticas; sin embargo, antes de establecer una conclusión firme se necesitan pruebas más confiables de su eficacia a partir de ensayos controlados aleatorios cuidadosamente diseñados.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Estrategias para mejorar el cumplimiento de la farmacoterapia antiepiléptica en los pacientes con epilepsia

Los pacientes con epilepsia pueden encontrar difícil tomar sus medicinas como fueron prescritas y se considera que éste es un motivo del control deficiente de las crisis convulsivas. Esta revisión de ensayos informa sobre intervenciones para mejorar el cumplimiento de los pacientes con los fármacos antiepilépticos. Se identificaron seis estudios (cinco dirigidos a adultos con epilepsia y uno dirigido a los padres de niños con epilepsia). Las intervenciones como los recordatorios intensivos parecen alentadoras; sin embargo, muchas limitaciones en el diseño de los ensayos incluidos dificultan establecer conclusiones firmes. Se necesitan ensayos controlados aleatorios cuidadosamente diseñados que incluyan más pacientes por períodos de seguimiento más largos, que identifiquen la mejor intervención para mejorar el cumplimiento con los fármacos antiepilépticos.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



ANTIEPILÉPTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES



SIMON KERRIGAN, ROBIN GRANT

Cómo citar la revisión: Kerrigan S, Grant R. Antiepilepticos para el tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 8. Art. No.: CD008586. DOI: 10.1002/14651858.CD008586

RESUMEN

Antecedentes

Las crisis convulsivas son un síntoma frecuente de los tumores cerebrales. La base de tratamiento para las crisis convulsivas es el tratamiento médico con fármacos antiepilepticos.

Objetivos

Evaluar la tolerabilidad y la eficacia relativas de los fármacos antiepilepticos utilizados habitualmente para tratar las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las bases de datos CENTRAL (número 2 de 4, The Cochrane Library 2011), MEDLINE (1948 hasta mayo, semana 3, 2011) y en EMBASE (1980 hasta 31 mayo 2011). Además, se hicieron búsquedas manuales de artículos publicados desde 2000 en las siguientes revistas seleccionadas por los autores: *Epilepsia*; *The Lancet Neurology* and *Neuro-Oncology*.

Criterios de selección

Ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria sobre el uso de

fármacos antiepilepticos para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales.

Obtención y análisis de los datos

Ambos revisores analizaron los resultados de la búsqueda y examinaron los resúmenes de los artículos potencialmente relevantes antes de recuperar el texto completo de los artículos elegibles.

Resultados principales

Sólo un ensayo cumplió los criterios de inclusión para esta revisión y fue un ensayo pequeño, abierto, no cegado y aleatorio sobre la seguridad y la factibilidad de cambiar de fenitoína a monoterapia con levetiracetam o de continuar con la fenitoína para controlar las convulsiones relacionadas con el glioma después de la craneotomía (Lim 2009). El levetiracetam (fármaco antiepileptico no inductor de enzimas) parece, al menos, tan bien tolerado y tan eficaz como la fenitoína (fármaco antiepileptico inductor de enzimas) para el tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales. El 87% de los pacientes tratados con levetiracetam estuvieron libres de crisis convulsivas a los seis meses en comparación con el 75% de los pacientes tratados con fenitoína.

Existe un estudio en curso sobre levetiracetam versus pregabalina para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos a los que se les administra quimioterapia, radioterapia o ambas para los tumores cerebrales primarios. No había datos disponibles de este estudio en el momento de preparar esta revisión.

Conclusiones de los autores

No existen pruebas consistentes, aleatorias ni controladas suficientes para apoyar la elección del fármaco antiepiléptico para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales. Aunque algunos autores apoyan el uso de fármacos antiepilépticos no inductores de enzimas, las pruebas comparativas confiables para proporcionar una justificación clínica son limitadas. Se necesitan ensayos controlados aleatorios grandes adicionales en esta área.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Antiepilépticos para el tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales

Las crisis convulsivas son un síntoma frecuente de los tumores cerebrales primarios y secundarios y pueden causar morbilidad significativa. La base del tratamiento de las crisis convulsivas en adultos

con tumores cerebrales es el tratamiento médico con fármacos antiepilépticos. Esta revisión evalúa las pruebas de varios fármacos antiepilépticos utilizados habitualmente para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales.

No existen pruebas suficientes de buena calidad para apoyar la elección de algún fármaco antiepiléptico particular para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales. Las búsquedas identificaron un ensayo aleatorio pequeño que comparó directamente dos fármacos antiepilépticos diferentes (fenitoína y levetiracetam) para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales. No se identificó ninguna diferencia significativa entre la efectividad de estos dos fármacos. Este estudio pequeño fue concebido como un estudio de factibilidad para un ensayo mayor que no se realizó. También se identificó un estudio en curso de levetiracetam versus pregabalina para el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos a los que se les administra quimioterapia, radioterapia o ambas para los tumores cerebrales primarios, aunque no hubo datos de este estudio disponibles en el momento de preparar esta revisión. Se identificaron varios pequeños estudios, pero fueron excluidos de la revisión, ya que no eran ensayos controlados aleatorios. Es evidente que se necesitan ensayos controlados aleatorios más grandes para estudiar la eficacia de fármacos antiepilépticos diferentes en el tratamiento de las crisis convulsivas en adultos con tumores cerebrales.

ORTODONCIA EN ADULTOS

ADULT ORTHODONTICS

DRA. M ESTER HIDALGO B. (1), DRA. MARISA VARGAS I.(1), DRA. DANIELA CABRERA J. (1)

1. Departamento de Odontología, Ortodoncia. Clínica Las Condes.

Email: ortodoncia.cvh@gmail.com

RESUMEN

Existe la creencia de que los tratamientos de ortodoncia sólo se pueden realizar en adolescentes. Desde la década del 70, a nivel internacional y nacional cada vez más son los adultos que están dispuestos a tener frenillos para solucionar su problema. En este artículo se describe la motivación del paciente, indicaciones y contraindicaciones de tratamiento, limitación de los resultados, tipos de aparatos usados y se presentan casos clínicos. Se concluye que no existe límite de edad para realizar tratamientos de ortodoncia en adultos.

Palabras clave: Motivación, resultados, aparatos.

SUMMARY

There is a belief that orthodontic treatments are just for teenagers. Since the 70's the number of adult patients, all around the world, has increased enormously; they are willing to use braces to solve their problems. This article describes patient motivations, treatment indications and contraindications, result limitations, type of appliances and clinical cases. It is concluded that there are no age limits for orthodontic treatments.

Key words: motivation, results, appliances.

INTRODUCCIÓN

Al inicio de la ortodoncia, se generó el mito que sólo se podía hacer tratamiento en individuos en crecimiento; por lo tanto, se efectuaban hasta el

término de la pubertad. Esta idea fue desapareciendo paulatinamente a medida que los estudios sobre la fisiología del hueso fueron demostrando que los procesos de reabsorción y aposición ósea, fundamentales para el movimiento dentario, no desaparecían y estaban presentes durante toda la vida, aunque con una respuesta más lenta. Este paradigma impulsó a clínicos visionarios a comenzar a tratar pacientes adultos, fundamentalmente por necesidad de mejorar las condiciones que permitieran su posterior rehabilitación.

A partir de la década del 70, con el respaldo de los resultados obtenidos clínicamente y la estabilidad a largo plazo, estos tratamientos pasaron a ser cada vez más rutinarios, no sólo por necesidad funcional sino también estética. El adulto, a diferencia del niño y adolescente, presenta una serie de características que implica una mayor complejidad en las decisiones a tomar para su adecuado tratamiento, partiendo por la existencia de un espectro más amplio de grupo etario. En este artículo se revisará los diferentes aspectos a considerar antes de comenzar a tratar a pacientes de estas características. La presentación de casos clínicos permitirá apreciar dichas observaciones.

MOTIVO DE CONSULTA

Dado que el adulto asume personalmente la decisión de realizarse el tratamiento, es mucho más exigente que el niño, y necesita interiorizarse de por qué se debe realizar cada procedimiento y le gusta observar el progreso entre cita y cita.

Entre los 20 a 35 años el motivo de consulta más frecuente entre los pacientes es la estética, ya sea por una autoestima disminuida, necesi-

dad de sus relaciones sociales o simplemente que por diversas razones no fueron tratados en la adolescencia. El hecho de incorporarse al campo laboral hace que algunas personas estén expuestas a mayores exigencias en la presentación personal y por lo tanto, la sonrisa pasa a ser un factor importante de posible selección en un medio cada vez más competitivo. Esta presión a la cual se sienten sometidos, hace que muchos de ellos se creen expectativas muy altas y poco realistas del resultado a obtener razón por la cual el profesional tendrá que tener cuidado en explicar claramente las limitaciones del resultado y planificar un tratamiento con objetivos alcanzables.

En el siguiente grupo etario, de los 40 años en adelante, las razones son más variadas: estética, coadyuvante a otros tratamientos dentales, problemas periodontales, etc. Estos pacientes son los que presentan las situaciones más complejas a solucionar y que, normalmente deben ser abordados por un equipo multidisciplinario de especialistas, que generalmente incluyen al ortodontista, periodoncista y rehabilitador (1, 2).

ELEMENTOS DE DIAGNÓSTICO

Al igual que en toda disciplina médica, antes de instaurar un tratamiento es necesario realizar un diagnóstico. En ortodoncia, los análisis de rutina que se usan para tal efecto son:

- Anamnesis y examen clínico
- Fotos intraorales y extraorales
- Exámenes radiográficos de rutina: Rx panorámica, Rx retroalveolar total y Ttleradiografía de perfil. Esta última se analiza evaluando las características esqueléticas y la posición de las piezas dentarias respecto a su hueso. Este examen es uno de los que permite determinar algunos factores limitantes del resultado.

Hay situaciones en las que se necesitan exámenes radiográficos más específicos como Tomografía de articulación temporomandibular (ATM), para evaluar el estado de esta articulación, o de los maxilares, para evaluar la cantidad y calidad del hueso presente.

- Modelos de yeso montados en articulador, para evaluar las relaciones estáticas y dinámicas funcionales de los maxilares.

Cuando la situación lo amerita, el estudio del paciente puede complementarse con otros procedimientos o exámenes, como:

- Estudio segmentado de los modelos (set-up) para evaluar las posibles soluciones. En la actualidad, estas simulaciones pueden ser realizadas de manera virtual, lo que facilita la comunicación entre paciente y profesional.
- Si el paciente presenta una asimetría facial o es difícil de manipular la mandíbula, surge la sospecha de una relación más alterada de las arcadas de lo que se muestra en clínica. Para esto, se indica el uso de un plano deprogramador para lograr una posición más confiable y, por lo tanto, un diagnóstico adecuado (3).

PLAN DE TRATAMIENTO

El plan de tratamiento de cada paciente debe basarse en los objetivos

de tratamiento a lograr, que en ortodoncia son: Estética facial, estética dental, oclusión funcional, salud periodontal, estabilidad del resultado y expectativas del paciente (3). Estos objetivos en un paciente adulto, que presenta ausencia de algunas piezas dentarias, difieren de los del paciente adolescente o adulto joven con todos sus dientes sanos. Es casi imposible lograr un resultado final correcto si no se han identificado las metas y objetivos apropiados antes de comenzar el tratamiento. Por esto es muy importante establecer el plan de tratamiento óptimo para cada paciente y determinar el orden de prioridades sobre la base de la Lista de Problemas, la que a su vez debe guardar relación con la elección del tipo de mecánica a usar y los pasos clínicos deben seguir un orden para optimizar los resultados.

Antes de iniciar el tratamiento ortodóncico, es necesario el control de cualquier patología activa presente en el paciente, ya sea de tipo periodontal, como presencia de caries y patología pulpar. A su vez, la rehabilitación con coronas, puentes, o implantes deben quedar para después de terminado el tratamiento; idealmente trabajar sobre provisorios, ya que las relaciones oclusales variarán inevitablemente tras la movilización ortodóncica de los dientes.

En general, los pacientes del primer grupo etario, entre 25 a 30 años, no presentan grandes diferencias en cuanto a los planes de tratamiento a desarrollar comparados con los adolescentes, puesto que sus tejidos (óseos, periodontales y dentarios) están en buenas condiciones, y más aún que ya no existe la variable a considerar de un posible remanente de crecimiento, lo que excluye toda terapia ortopédica funcional.

Distinta es la situación en el segundo grupo mencionado, mayores de 40 años, ya que suelen tener variados problemas, por lo cual es importante trabajar en equipo con los distintos especialistas involucrados a fin de instaurar el tratamiento adecuado en función de las distintas necesidades, como a sí mismo determinar el orden de acción de los tratantes.

Para poder movilizar las piezas dentarias es indispensable que el tejido óseo y periodontal, aunque disminuido, esté sano. El periodoncista y ortodontista se mantendrán constantemente en comunicación a fin de controlar el estado de dichos tejidos y prevenir recidivas de la enfermedad periodontal que impidan continuar el tratamiento. En estos casos será necesario parar en aplicar fuerzas hasta recibir el informe de la nueva condición de salud del paciente. No es la edad cronológica del paciente la que se debe tener en cuenta, sino la edad de su periodonto y su inserción para determinar la posibilidad de realizar o no movimientos dentarios.

Cuando existen problemas en la articulación temporomandibular, no es recomendable iniciar el tratamiento mientras el especialista no informe que está estabilizada y sin sintomatología dolorosa. En algunas ocasiones, mientras se movilizan las piezas dentarias, éstas ocupan transitoriamente posiciones inadecuadas que pueden gatillar nuevamente el

cuadro y que también obliguen a parar las fuerzas hasta reestablecer la condición de normalidad para ese paciente.

El tratamiento de ortodoncia tendrá por objetivo cambiar la inclinación de las piezas dentarias, ya sea para dar los espacios necesarios para una adecuada rehabilitación (implante, corona, puente, entre otros), mejorar el eje de aplicación de las fuerzas para detener el deterioro periodontal, alinear para permitir un buen acceso a la limpieza con lo cual se evitan las caries y previenen o detienen la enfermedad periodontal. La respuesta a las fuerzas ortodóncicas en el adulto pueden ser algo más lentas que en un niño, pero pueden conseguirse movimientos dentales similares a cualquier edad.

La ausencia de crecimiento significa la imposibilidad de modificarlo para tratar las discrepancias maxilares, por lo que hay situaciones puntuales en que por razones que afectan la calidad de vida del paciente, será necesario recurrir a una solución combinada ortodóncica-quirúrgica. Ejemplo de esto son los casos de apneas obstructivas, dolores de cabeza intensos recurrentes de origen craneo mandibular por una mala relación dento-esquelética, o una anomalía de discrepancia dentofacial severa (1, 4).

APARATOLOGÍA A USAR

El paciente adulto está inmerso en un medio social en que choca la presencia de aparatología ortodóncica y no siempre es fácil de aceptar la necesidad de llevar aparatos visibles que afean la sonrisa o dificultan la fonación. Incluso los adultos más motivados muestran reservas sobre el aspecto de los aparatos ortodóncicos. Casi todos los pacientes que exigen un aparato invisible son adultos preocupados por las reacciones de los demás ante su evidente tratamiento.

El plan de tratamiento escogido y las inquietudes del paciente, determinarán las características de la aparatología a usar. Esta puede abarcar todas las piezas dentarias en ambas arcadas, una arcada o solamente en algunas piezas dentarias. Los aparatos pueden ser fijos o removibles. Los más utilizados son los aparatos fijos, los que pueden ser metálicos o cerámicos, instalados en la parte externa (vestibular) o interna (lingual) de las piezas dentarias.

Los adultos son menos tolerantes a las molestias y suelen quejarse más de dolor después de los ajustes de cada control y de las dificultades para hablar y comer. Esto implica que el profesional tratante debe tener la capacidad y experiencia para solucionar dichas situaciones.



Figura 1. Aparatos Fijos Metálicos.



Figura 2. Aparatos fijos Estéticos Superiores.



Figura 3. Aparatos Fijos Linguales.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL PACIENTE ADULTO

El tratamiento de ortodoncia en el adulto requiere considerar aspectos periodontales y biomecánicos especiales.

Aspectos Periodontales: Las maloclusiones y la posición anormal de los dientes son causas potenciales de la enfermedad periodontal cuando están ocasionando trauma oclusal (5). En un paciente adulto, las condiciones periodontales generalmente incluyen defectos infraóseos, presencia de furcas, dehiscencias y triángulos negros interproximales (6). Sin embargo, a pesar de estos problemas, se ha demostrado que el tratamiento ortodóncico ya no es una contraindicación para el tratamiento en la periodontitis severa en el adulto y que incluso puede mejorar las posibilidades de salvar y restaurar la dentición deteriorada (7), pero que en presencia de inflamación la regeneración de estos tejidos se ve detenida (8). Hay casos en que se debe suspender el tratamiento ortodóncico y tratar el problema periodontal hasta que se logre su perfecto control, pues de lo contrario, se producirá un aumento de la pérdida ósea, sobre todo en la zona marginal que comprometerá la longevidad de la pieza dentaria.

Consideraciones Biomecánicas: Se ha visto que en los pacientes adultos la respuesta del tejido a las fuerzas ortodóncicas es más lenta que en niños y adolescentes, y que además, en las denticiones periodontalmente comprometidas con pérdida de hueso alveolar, el resultado del movimiento dentario es más de inclinación que de movimiento en cuerpo (9, 10). La mecánica en pacientes adultos debe incluir un movimiento logrado con fuerzas ligeras para evitar la sobrecarga del periodonto. La combinación de intrusión ortodóncica y tratamiento periodontal han demostrado mejorar las condiciones del periodonto comprometido, siempre y cuando se mantenga la higiene y los tejidos saludables (11, 12).

CONTENCIÓN

Esta etapa post tratamiento ortodóncico activo es de mucha importancia en el paciente adulto, ya que juega un rol fundamental en la estabilidad del resultado obtenido, que es otro de los desafíos en ortodoncia. En pacientes con periodonto comprometido, se recomienda mantener la contención indefinidamente, la que puede consistir en pequeños alambres fijos en la parte lingual de las piezas dentarias, estampados removibles (láminas transparentes delgadas que cubren todas las superficies de las piezas dentarias) o planos de relajación de uso nocturno.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El tratamiento con aparatos de ortodoncia podría tener efectos colaterales, que si bien no son frecuentes, podrían generarse, especialmente en pacientes susceptibles. Entre ellos, se pueden presentar manchas y/o caries, ruidos, dolor o molestias en la articulación témporomandibular, la aparición o avance de recesiones gingivales, reabsorciones radicales y/o del hueso alveolar, pudiendo traer como consecuencia movilidad dentaria transitoria y/o permanente.

En relación a las reabsorciones radicales, se ha visto que a medida que avanzan los años hay un cambio en la estructura y en el metabolismo óseo, sobre todo en la etapa de la menopausia en la mujer y andropausia en el hombre, que podría llevar a una mayor predisposición a las reabsorciones radicales durante el tratamiento. Es conveniente realizar controles radiográficos cada 4 a 6 meses, sobre todo en los incisivos superiores e inferiores, por tratarse de las piezas que estadísticamente son las más predispuestas. Factores de riesgo como la predisposición individual, la morfología de las raíces y la fuerza aplicada por unidad de superficie son puntos clave en la etiopatogenia de estas lesiones (13). La naturaleza de las reabsorciones radicales no está totalmente esclarecida, pero parece haber relación con factores sistémicos y locales del individuo (14). Sin duda, la susceptibilidad individual está considerada como el factor más importante en el desarrollo de las reabsorciones con o sin terapia ortodóncica (15). Se debe establecer un protocolo de acción encaminado a evitar la aparición de reabsorciones radicales secundarias al tratamiento ortodóncico, ya que es una complicación frecuente en la clínica, pero la conducta a seguir no está totalmente clara, debido a que con las mismas medidas terapéuticas y prescripciones ortodóncicas la mayor parte de los pacientes no llega a desarrollar estas lesiones (16).

En cuanto a las recesiones gingivales, que se definen como la exposición de la superficie radicular del diente producto de la migración hacia apical de la encía; se ha visto que su prevalencia y severidad aumenta con la edad y la región de los incisivos inferiores es la zona más afectada (17). Su etiología se debe a factores predisponentes como corticales delgadas, dehiscencias y fenestraciones, biotipo gingival delgado, malposiciones dentarias y ausencia de encía adherida, y a factores desencadenantes como la inflamación asociada a placa dental, cepillado intenso e inadecuado, trauma oclusal y movimiento ortodóncico fuera del límite del hueso alveolar (2). Sin embargo, el trauma provocado por el cepillado y las lesiones asociadas a placa son los factores causales principales de esta patología (18). El biotipo periodontal junto con el movimiento ortodóncico a realizar, son los principales factores a analizar antes de comenzar el tratamiento, en conjunto con el periodoncista, (19) con el fin de evitar la mayor aparición de estas recesiones. Incluso hay ocasiones en que se aconseja realizar una cirugía mucogingival para aumentar el grosor de los tejidos blandos previa al tratamiento ortodóncico (19). Además, es imprescindible el control de la higiene antes, durante y después del tratamiento, con visitas al periodoncista cada 2 o 3 meses en la fase activa del tratamiento ortodóncico.

CONCLUSIONES

Considerando la literatura que existe en relación a trabajos de investigación, presentación de casos clínicos en revistas especializadas y a nuestra experiencia clínica, podemos afirmar que no existen límites de edad para realizar tratamientos de ortodoncia en adultos. Este tipo de paciente, que presenta situaciones de mayor complejidad, debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario, a fin de plantear objetivos claros para resultados realistas de acuerdo a la condición previa del paciente.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Paciente tratada con aparatos fijos vestibulares estéticos



CASO 2

Paciente tratada con aparatos fijos vestibulares metálicos.



CASO 3

Paciente tratada con aparatología fija lingual superior y vestibular metálico inferior. Duración dos años, cinco meses. Posterior al tratamiento de ortodoncia se realizó rehabilitación con composite.



INICIAL

FINAL

INICIAL

FINAL

CASO 4

Paciente tratada con *Clear Aligner* superior (removable) y aparatos fijos inferiores estéticos. Posterior al tratamiento de ortodoncia se realizó rehabilitación de las piezas anterosuperiores con prótesis fija.

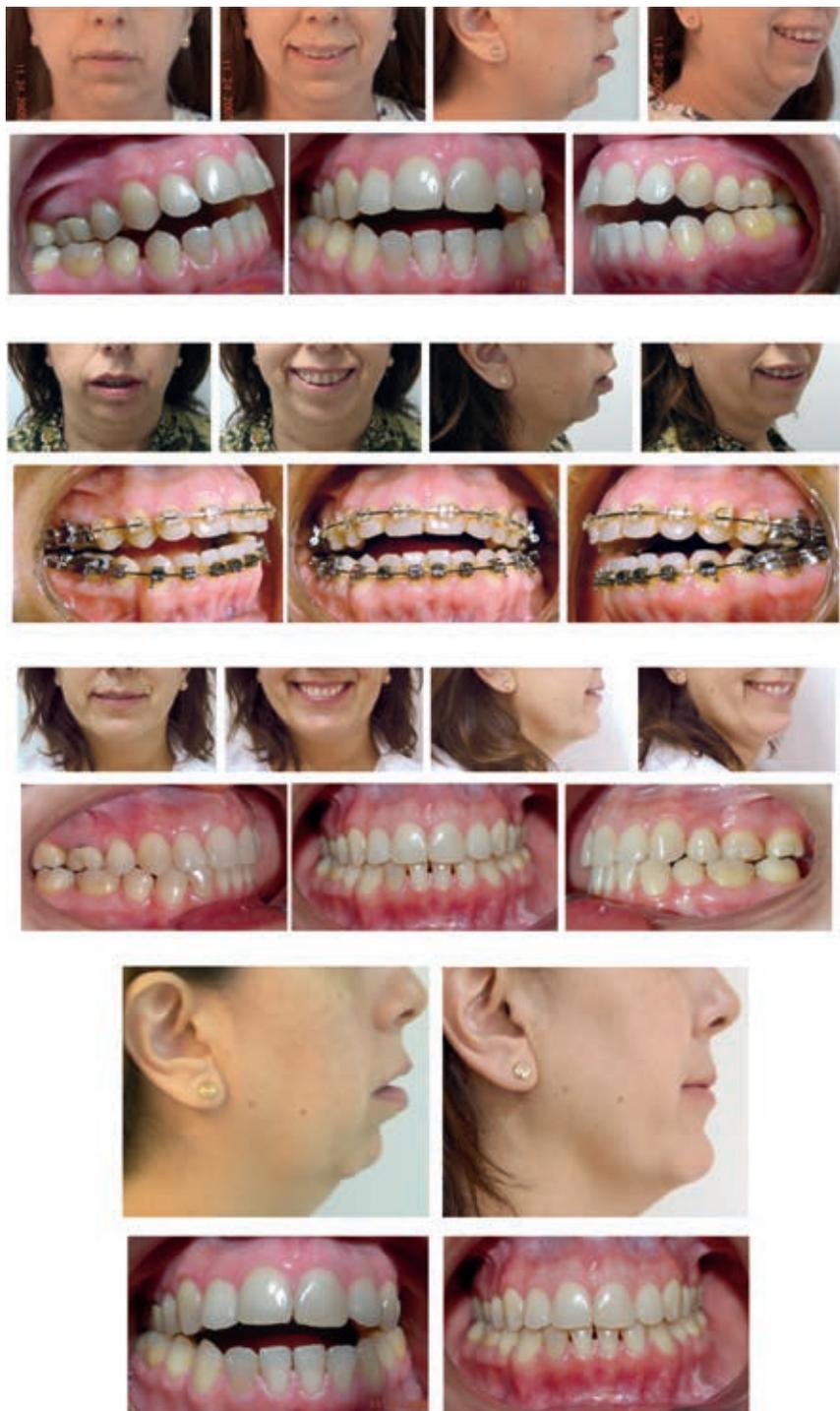


INICIAL

FINAL

CASO 5

Paciente tratada con ortodoncia + cirugía ortognática. Aparatología fija vestibular.



INICIAL

FINAL

CASO 6**Paciente tratada con ortodoncia + cirugía ortognática. Aparatología fija metálica vestibular.****REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Kokich V, Ortodoncia en adultos en el siglo XXI: Lineamientos para alcanzar resultados exitoso, AAO vol XLVI, núm 1.
- Harfin J. Tratamiento Ortodoncia en el Adulto, 2ª edición. Buenos Aires, Ed Panamericana, 2006.
- Roth R, William R. Cursos de Educación continuada FACE y en el Roth William Center for Functional Occlusion, Burlingame, California. 1985 – 1996.
- Cázares E., González R. Tratamiento de ortodoncia en el paciente adulto periodontalmente comprometido: Caso clínico, Rev Odontológica Mexicana, 2010; 14 (3): 177-184.
- Goldman H., Schluger S., Fox L., Cohen DW. Periodontal Therapy, 7ma ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990:52.
- Diedrich PR., Guided tissue regeneration associated with orthodontic therapy. Sem Orthod 1996; 2:39-46.
- Re S., Corrente G., Abundo R., Cardaropoli D. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients: 1 years report Int J Periodontics Restorative Dent 2000; 20:31-9.
- Ericsson I., Thlander B., Lindhe J., Okamoto H. The effect of orthodontic tilting movements on the periodontal tissues of infected and non-infected dentitions in dog, J Clin Periodontol 1977; 4:278-93.
- Graber TM, Swain BF. Current orthodontics concepts and techniques C. V. Mosby; 1985: 101-92.
- Williams S., Melsen B., Agerbaek N., Asboe V. The Orthodontic treatment of malocclusion in patients with previous periodontal disease. Br J Orthodont 1982; 9:178-84.
- Melsen B. Tissue reaction following application of extrusive and intrusive forces to teeth in adults monkeys. Am J Orthod 1986; 89: 469-75.
- Melsen B., Agerbaek N., Markenstam G. Intrusion of incisors in adult patient with marginal bone loss. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1989; 96:232-41.
- Weiland F. Fuerzas de Ortodoncia y Reabsorciones radiculares: una revisión, Rev Esp Ortod 2010; 40: 69-74.
- Brezniak N., Wassrstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinic aspect. Angle Orthod 2002; 72(2): 180-184.
- Weltman B., Vig KWL., Fields HW., Shanker S., Kaizar EE. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: A systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2010; 137 (4):462-476.
- Vaquero P., Perea B., Labajo E., Santiago A., García F. Reabsorción radicular durante el tratamiento ortodónico: causas y recomendaciones de actuación, Cient Dent, vol 8, núm 1, Abril 2011, 61-70.
- Melsen B. Factors of importance for the development of dehiscences during labial movement of mandibular incisors: a retrospective study of adult orthodontic patients, Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2005; 127: 552-61.
- Wennstrom JL. Mucogingival considerations in orthodontic treatment, Semin Orthod 1996; 2:46-54.
- Nart J., Carrió N., Estela N., López Serra A., Travería S. Santos A., Tratamientos mucogingivales en Ortodoncia, Ortodoncia Clínica. 2008; 11(2): 14-31.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

Viñeta Histórica:

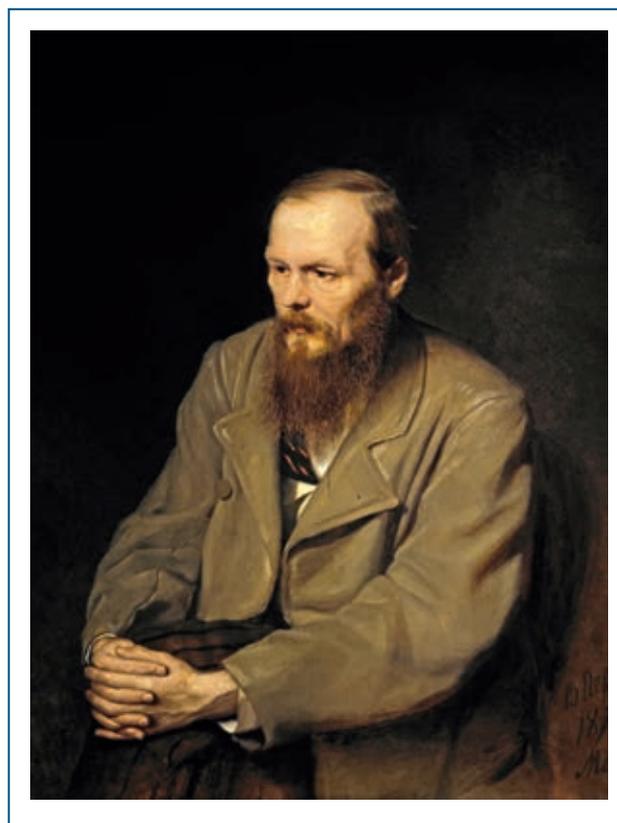
EPILEPSIA EN DOS GENIOS DE LA LITERATURA UNIVERSAL

DR. MARCELO MIRANDA C. (1). | Departamento de Neurología. Clínica Las Condes. | Email: marcelomirandac@gmail.com

Fiodor Dostoyevski (1821-1881) y Gustave Flaubert (1821-1880) son dos maestros de la literatura universal que constituyen ejemplos de personajes que han presentado epilepsia y que han hecho notables aportes al arte. En ambos existe clara evidencia de manifestaciones clínicas de epilepsia. Fueron contemporáneos. Curiosamente casi coinciden en fechas de nacimiento y muerte.

En Dostoyevski, inmortal autor de Crimen y Castigo y Los Hermanos Karamazov, entre otras obras, la presencia de epilepsia no sólo está presente por 40 años de su vida, sino que esta experiencia de enfermedad, la traspasa a los personajes. El mejor y más conocido ejemplo es el de la novela El Idiota, en la que el Príncipe Mishkin presenta crisis convulsivas precedidas de impactantes auras. No está claro la causa ni la edad de inicio de crisis de Dostoyevski. En 1984 el destacado epileptólogo Henri Gastaut y con posterioridad otros autores han analizado las crisis de este escritor y concuerdan en la presencia de crisis parciales simples y complejas con generalización secundaria. Dostoyevski pone en boca del Príncipe Mishkin la descripción de un aura caracterizado por sensación de éxtasis: *"Durante breves momentos siento tal felicidad difícil de describir. Siento una completa armonía conmigo y el mundo, y esto es tan fuerte y placentero que por un segundo de esta sensación cambiaría años o toda mi vida"*.

Desde el inicio de la enfermedad, las manifestaciones se presentaron con una frecuencia que se calcula eran de una crisis de gran mal al mes; y estos episodios estuvieron presentes por un período de 35 a 40 años. Sin embargo, el origen de la epilepsia no está claro. Su hijo Alyosha murió de estatus epiléptico a los tres años, por lo que se podría plantear un componente hereditario en su epilepsia.



F. Dostoyevski en una retrato de Vasily Perov, 1872.

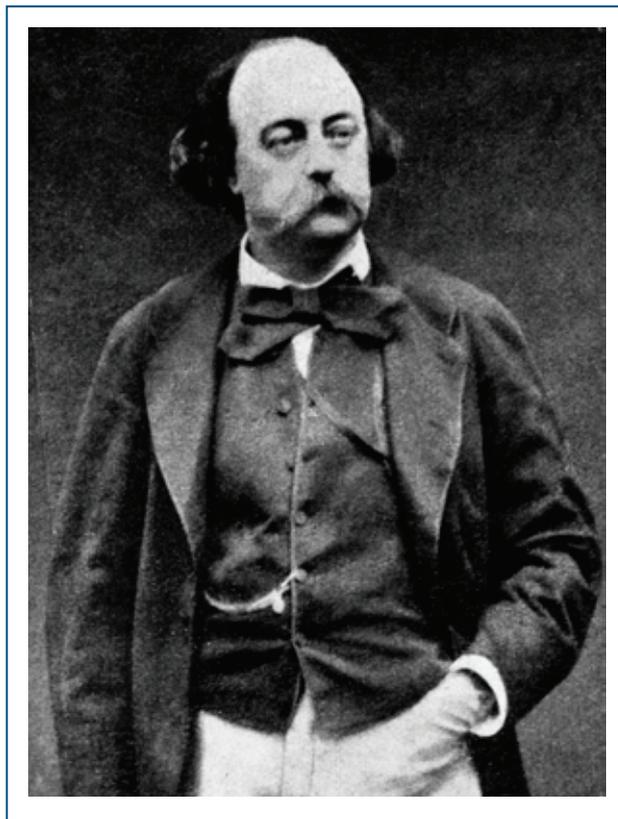
A pesar de esto, Dostoyevski no vio afectada su capacidad intelectual y produjo obras de gran calidad hasta el año de su muerte.

Su talento literario le permitió transcribir con tanta precisión lo que se experimenta durante una crisis epiléptica, que probablemente no existe en la historia de la Literatura no médica una descripción mejor que la que hace Dostoyevski.

Gustave Flaubert, creador no sólo de *Madame Bovary* (la obra que le costó un juicio por poner en el tapete el adulterio de la mujer), sino de otras valiosas obras como *La Educación Sentimental*, presentó crisis epilépticas desde la adolescencia. El origen de la enfermedad queda en la especulación.

Gastaut, también en un artículo publicado en 1984, analizó las características de estas crisis y menciona que se caracterizaban por inicio visual con alucinaciones visuales simples tipo fosfenos (luces) a más complejos, como fuegos de artificio. Flaubert también presentó crisis caracterizadas por fenómenos emocionales como terror, miedo y lenguaje anormal, como afasia, seguido de generalización con convulsiones tónico clónicas. Gastaut postula una lesión occipital izquierda, quizás una malformación vascular, cuya rotura haya además explicado el accidente vascular masivo que provocó la súbita muerte de Flaubert a los 59 años. Gastaut descarta la opinión descalificadora de Jean Paul Sartre, quien escribe una obra dedicada a Flaubert, *El Idiota de la Familia*, en que señaló que su epilepsia era psicogénica y que era un escritor bastante limitado intelectualmente. Si bien Flaubert tuvo crecientes dificultades para concretar sus obras en los últimos años de su vida, más un gran aislamiento social debido a sus crisis y ánimo depresivo, no tuvo un déficit cognitivo. Esta afirmación se basa en que logra producir obras valiosas hasta poco antes de su muerte. Las dificultades para terminar sus últimos trabajos son atribuidas a fallas en la memoria verbal y pueden deberse al consumo de bromuro, que era de primera línea para tratar la epilepsia en esos años. También con ese objetivo era común el uso de diversas otras sustancias como quinina, castoreo (una aceite derivado del castor), índigo, valeriana y mugwort que es una planta aromática. Recién en 1912 se patentó el uso de fenobarbital como el primer antiepileptico de la era moderna.

A diferencia de Dostoyevski, Flaubert no da cuenta de epilepsia en sus personajes. Más bien la información que tenemos viene de sus cartas y los registros dejados por su amante Louise Colet y su amigo Maxime Du Camp. Así, Du Camp escribe en su diario: *"Flaubert en algunos episodios tomaba una extraña expresión de temor diciendo que empezaba a ver luces, a veces más complejos que relataba como fuegos de artificios. En ocasiones quedaba sin poder hablar o también confuso. También presencié varias en que daba un grito y caía con horribles movimientos de todo su cuerpo"*.



Flaubert en una fotografía de Félix Nadar.

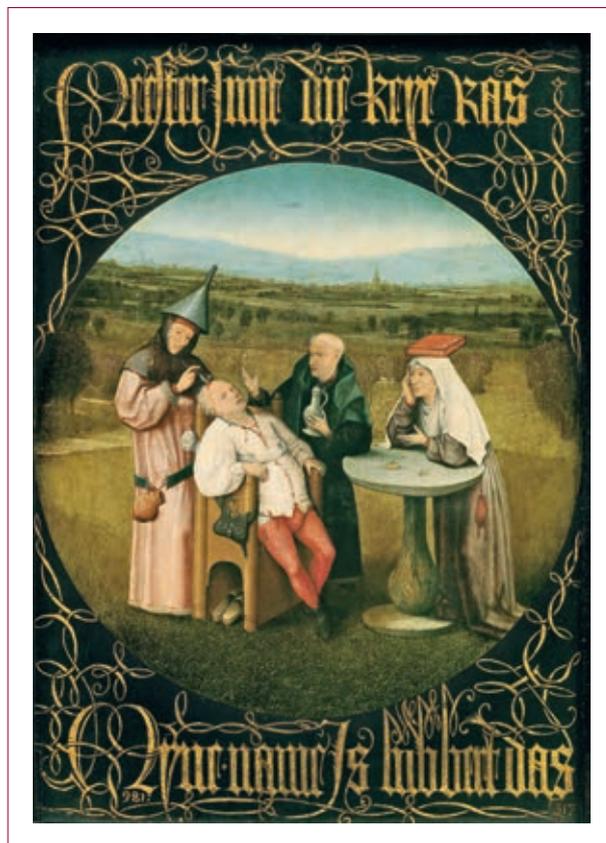
Se sabe que Flaubert presentó docenas de crisis de gran mal, cientos de crisis parciales complejas (cuadros confusionales, automatismo) y miles de crisis simples visuales, y también de contenido más emocional o cognitivo.

Tanto Dostoyevski como Flaubert son ejemplos de cómo la epilepsia no ha constituido un real *handicap* para el logro de grandes obras de arte en individuos tan talentosos como estos escritores; y desmiente la antigua y errada creencia de que la repetición frecuente de crisis epilépticas complejas o generalizadas lleva a un daño intelectual en quienes la presentan. Dostoyevski escribió *El Idiota* y *Los Hermanos Karamazov* en períodos de gran frecuencia de crisis. Lo mismo sucedió con Flaubert cuando logra su obra maestra *Madame Bovary*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gastaut H, Gastaut Y, Broughton R. Gustave Flaubert's illness: a case report in evidence against the erroneous notion of psychogenic epilepsy. *Epilepsia*. 1984 Oct;25(5):622-37.
2. Arnold LM, Baumann CR, Siegel AM. Gustav Flaubert's "nervous disease": an autobiographic and epileptological approach. *Epilepsy Behav*. 2007 Sep;11(2):212-7.
3. Seneviratne U. Fyodor Dostoevsky and his falling sickness: a critical analysis of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):424-30.
4. Voskull P. Epilepsy in Dostoevsky's novels. *Front Neurol Neurosci*. 2013;31:195-214.

EL BOSCO (1450 - 1516)



"La extracción de la piedra de la locura"
hacia 1490

*

Jeroen Anthoniszoon van Aeken, conocido como El Bosco o Jerónimo Bosch, pintor neerlandés (1450 - 1516).

Protagonista de sus cuadros es la Humanidad que incurre en el pecado y es condenada al infierno; la única vía que parece sugerir el artista para redimirse se encuentra en las tablas con vidas de santos, cuyas vidas dedicadas a la meditación deben ser modelos de imitación, aunque estén rodeados por el Mal.

El Bosco no fechó ningún de sus cuadros y solo firmó algunos. El Rey Felipe II de España compró muchas de sus obras después de la muerte del pintor; como resultado, el Museo del Prado de Madrid posee hoy en día varias de sus obras más famosas.

Si en la Edad Media la causa de la epilepsia eran los demonios y la cura se realizaba con exorcismos, el arte se encargaría de constatarlos. A veces parece que los propios artistas conocieran perfectamente la sintomatología de las crisis. Detallan síntomas como la hipotonía muscular, la incapacidad de mantenerse en pie, la cianosis labial o la desviación de la vista con bastante precisión. Dejando paso a los demonios, en el Renacimiento la causa (y los amuletos para prevenirla) serían las piedras y el Bosco se encarga, entre otros, de mostrarnos a curanderos-cirujanos realizando trepanaciones para extraer las piedras y así curar el mal que aquejaba a los enfermos.

La Extracción de la piedra de la locura es una de las obras pictóricas pertenecientes a la primera etapa

del pintor holandés, realizada entre 1475 y 1480, que se encuentra actualmente en el Museo del Prado de Madrid.

El Bosco muestra la locura y la credulidad humanas. Lo que se representa en la Extracción de la piedra de la locura es una especie de operación quirúrgica que se realizaba durante la Edad Media. Según los testimonios escritos sobre ella, consistía en la extirpación de una piedra que causaba la necedad del hombre. Se creía que los locos eran aquellos que tienen una piedra en la cabeza.

En la obra aparece un falso doctor, o curandero, que en vez de un birrete lleva un embudo en la cabeza (símbolo de estupidez), que extrae la piedra de la cabeza de un individuo mayor y grueso que mira hacia el espectador. Un fraile y una monja también están presentes en la escena. La monja lleva un libro cerrado en la cabeza, que puede ser una especie de alegoría a la superstición y la ignorancia de las que se acusaba frecuentemente al clero. El fraile sostiene un cántaro de vino. Estas figuras podrían apuntar al anticlericalismo del Bosco, influido por las corrientes religiosas prerreformistas en Flandes, como la *devotio* moderna, que defendían la comunión directa con Dios sin la intervención de la Iglesia oficial, a la vista del mal ejemplo de los eclesiásticos.

Hemos elegido esta obra que representa la trepanación, como una forma de demostrar que ya en el Renacimiento había una preocupación por la forma de tratar la epilepsia y otros males neurológicos.

Referencia:
Pijoán, J., "Jerónimo Bosch", en *Summa Artis, Antología*, V, España. Wikipedia.

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de diversas enfermedades. Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes.

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica Las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el Internacional Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple.

La página inicial, separable del resto y no numerada deberá contener:

- a) El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido del trabajo.
- b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c) El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d) El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e) Key words de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

Las tablas: Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

Las figuras: Formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

Los dibujos y gráficos deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

Las fotos: Formato jpg o tiff, a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

Las referencias bibliográficas deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b) Título del trabajo.
- c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d) Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.
- e) **No más de 30 referencias bibliográficas.**

En caso de trabajo original: artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

Introducción: que exprese claramente el propósito del estudio.

Material Métodos: describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

Resultados que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

Discusión de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas.

Conclusiones estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión, la que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes o EU Magdalena Castro Editor Ejecutivo Revista Médica CLC, Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250, Las Condes, Santiago-Chile. Email: jarriagada@clinicalascondes.cl y/o editorejecutivorm@clc.cl

