

AVANCES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE. TRATAMIENTO

DR. MANUEL FRUNS Q. MD, PhD.
DRA. VICTORIA RENNER P.
DRA. JACQUELINE SCHERPENISE I.
DR. PATRICIO RUEDI A.
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
mfruns@clinicalascondes.cl

RESUMEN

En los últimos 10 años el estudio de la Esclerosis Múltiple (EM) ha presentado numerosos avances clínicos y terapéuticos, que han permitido un manejo más racional de la enfermedad, con significativo beneficio para los pacientes. De ser una enfermedad crónica sin tratamientos específicos, actualmente existen al menos seis fármacos con demostrada actividad sobre la enfermedad, y herramientas útiles para establecer pronósticos y controlar la evolución. En el presente trabajo (dividido en dos partes) se analizarán algunos aspectos de los avances observados en EM, especialmente aquellos que han incidido directa o indirectamente en un beneficio para los pacientes, y que apuntan a un tratamiento precoz de la enfermedad.

SUMMARY

New data gathered for the past 5-10 years suggest that it is possible to define the risk of clinically definite MS, as well as long term disability. This is specially significant in patients presenting with a Clinically Isolated Syndrome (CIS), based on clinical presentation and MRI imaging. Longitudinal studies of patients with CIS have permitted the realization of clinical trials of early treatment with Interferon Beta (1a, 1b) and Glatiramer acetate on these patients. These trials have shown significant benefit with all these treatments, and it is expected a better prognosis for patients with Multiple Sclerosis at early stages.

Key words: Multiple Sclerosis / therapy / prognosis, Immunomodulators.

ARTÍCULO RECIBIDO: 27-08-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 28-09-08

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad crónica del Sistema Nervioso Central (SNC) caracterizada por focos de inflamación y desmielinización a cualquier nivel del SNC, pero especialmente en la sustancia blanca. Estos focos de inflamación presentan diseminación en el espacio y en el tiempo, con episodios de defectos neurológicos (brotes clínicos) recurrentes en el tiempo, característica que facilita su diagnóstico. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM), ha permitido visualizar los focos inflamatorio-desmielinizantes, incluyendo aquellos que no tienen expresión clínica. Dado que el diagnóstico se basaba en demostrar clínicamente la dispersión en el tiempo y espacio de los brotes clínicos, la RNM de cerebro y médula espinal se ha constituido en un pilar fundamental para establecer precozmente el diagnóstico de EM. Así, en los últimos años se han establecido nuevos criterios diagnósticos, basados tanto en la clínica como en la RNM (1). En ausencia de marcadores biológicos específicos, el diagnóstico de EM es de aproximación o probabilidad, y los criterios diagnósticos establecidos (criterios de MacDonald, 2005), sólo indican la mayor o menor probabilidad de que la enfermedad progrese o recurra y se establezca la característica clínica básica de la diseminación en el tiempo y espacio (2). Tanto la información de la RNM como la posibilidad de predecir la evolución de la EM han posibilitado su diagnóstico precoz, y por lo tanto poder iniciar un tratamiento en los primeros estadios con la idea de disminuir la probabilidad de un mayor déficit neurológico futuro (2). En este sentido, estudios de cohorte han demostrado que el tiempo medio para llegar a una deambulación asistida (EDSS 6.0) depende del número de brotes en los dos primeros años, considerando que en los primeros años después del diagnóstico, el promedio de brotes por paciente es de 0.9-1.8 (3). También depende del tiempo que media entre el 1º y 2º brote, y del tiempo que pasa hasta llegar a un EDSS de 3.0 (déficit neurológico significativo, pero

deambulaci3n completa e independiente). Por otra parte, estudios de seguimiento por largos a1os en el Instituto de Neurología de Londres (4), han demostrado que el n1mero y volumen total de lesiones cerebrales en la RNM, en pacientes con un primer brote (SCA – S3ndrome Cl3nico Aislado), son predictivos de la evoluci3n y progresi3n de la enfermedad (y permiten una confirmaci3n del diagn3stico) para los siguientes 14 a1os. De 109 pacientes con un CIS, en 88% los brotes recurrieron (confirm3ndose el diagn3stico) cuando presentaban una RNM inicial anormal, y en s3lo 19% de aquellos con una RNM normal. El score EDSS de discapacidad a los 14 a1os presentaba una media de 3.25, y se correlacionaba moderadamente con el volumen de lesi3n a los 5 a1os (Tabla 1). Un estudio canadiense (5) sobre 1000 pacientes demostr3 que la velocidad de progresi3n de la discapacidad, medida como el tiempo para alcanzar un EDSS de 6.0 (deambulaci3n asistida), dependía directamente del N3 de brotes en los dos primeros a1os. As3, aquellos que presentaban < de 2, el T 50 era de alrededor de 20 a1os, con 2 a 4 brotes de 15 a1os, y con > 4 brotes el T50 era menor de 10 a1os. El punto importante de todos estos estudios es que los pacientes con un CIS inicial y RNM con m3s lesiones en T2 tiene una alta probabilidad de desarrollar m3s brotes en el futuro, especialmente en los primeros

a1os, n1mero y lesiones de los que depende la discapacidad ulterior y la velocidad con que se adquiere esta discapacidad, la que puede aumentar lenta y tardiamente. Por lo tanto, estos pacientes con CIS, deben ser tratados precozmente una vez establecido un pron3stico de alta probabilidad de EM.

TRATAMIENTO Y ENSAYOS CL3NICOS EN ESCLEROSIS M3LTIPLE

En los 15 a1os hemos contado con terapias Inmunomoduladoras para la Esclerosis M3ltiple Recurrente Remitente (con diagn3stico establecido), espec3ficamente los Interferones-Beta 1a y 1b, el Acetato de Glatiramer, y m3s recientemente la Mitoxantrona (especialmente para la forma Secundaria Progresiva), todas FDA aprobadas (estudios Clase I, categor3a A) y que conforman las llamadas terapias de primera l3nea. Los ensayos pivotaes fueron efectuados en la d3cada del 90 (6,7), los que demostraron: disminuci3n de la tasa de reca3das o brotes, una disminuci3n en la carga lesional en la RNM, y algunos (Avonex, Rebif) una reducci3n en la progresi3n de la discapacidad.

El primer f3rmaco aprobado por la FDA fue el Interfer3n Beta 1b (Betafer3n), seguido posteriormente por los Interferones Beta 1a -Avonex y Rebif-, con distintas frecuencias de inyecci3n, dosis y v3as de administraci3n (Tabla 2). Estas mol3culas son citoquinas que modifican la respuesta inmune (Inmunomoduladores), aunque su mecanismo de acci3n 3ltimo es hasta la fecha desconocido.

Ha sido ampliamente debatido en la literatura, cu3l de estas mol3culas es m3s ventajosa, dado que inicialmente se hab3a observado una ligera mayor eficacia para los Interferones de altas dosis (Betafer3n, Rebif), pero que a su vez estos se acompa1an de t3tulos m3s elevados de Anticuerpos neutralizantes, en relaci3n a los de baja dosis (Avonex). En base a ensayos comparativos (8), la idea actual es que todos los Interferones, y tambi3n el Acetato de Glatiramer, presentan una eficacia y efectividad cl3nica similar (en el rango de +/- 30%), y su elecci3n m3s bien depender3 del tiempo de evoluci3n de la EM, el grado o velocidad

TABLA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES CON SCA QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS DE EM SEG3N N3 DE LESIONES EN T2 EN RNM INICIAL (4)

SEGUIMIENTO	N3MERO DE LESIONES		
	0	1-3	>3
5 A1OS	6%	55%	85%
10 A1OS	11%	79%	86%
14 A1OS	19%	89%	88%

TABLA 2. TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR PRIMERA L3NEA

F3RMACO	V3A DE ADMINISTRACI3N	FRECUENCIA DE ADMINISTRACI3N	REDUCCI3N RELATIVA DE LA TASA DE RECA3DAS (%)	REDUCCI3N ABSOLUTA DE LA TASA DE RECA3DAS ABSOLUTA (brotes/a1o)
Betafer3n (IFN-B1b)	SC	D3a por medio	30	0,32
Copaxone (Glatiramer)	SC	diaria	29	0,25
Avonex (IFN-B1a)	IM	semanal	32	0,29
Rebif (IFN-B1a)	SC	3 veces por semana	33	0,44

de progresión, efectos colaterales, la diferente producción de anticuerpos neutralizantes, y la decisión, conjunta con el paciente, sobre la vía y frecuencia de inyecciones (Tabla.2).

• **Interferón B-1b (Betaferón):** Se administra por vía subcutánea, día por medio, a dosis de 8 millones UI.

Su eficacia fue bien demostrada en un trial doble ciego, placebo controlado que enroló a 372 pacientes con EMRR, que fueron randomizados a recibir 1.6 millones UI, 8 millones UI o placebo y fueron evaluados en un plazo de 2 años de iniciado el tratamiento. Los *end points* primarios fueron diferencias en la tasa de recaídas y permanencia libre de crisis. La tasa de recaídas fue significativamente más baja para el grupo tratado (para los pacientes en tratamiento con placebo fue de 1.27, para el grupo en dosis bajas fue de 1.17 y para el grupo en dosis altas fue 0.84). Esta disminución de las recaídas fue principalmente relacionada a los ataques severos y moderados. La proporción de pacientes libres de crisis fue mayor en el grupo tratado *v/s* placebo y se demostraron pequeñas diferencias en la progresión hacia la discapacidad (cambio desde la línea basal en la escala de EDSS), a favor del grupo tratado, así como también respecto a la carga lesional en la RNM. El tratamiento en general fue bien tolerado y con escasos efectos colaterales. A partir de este estudio, el fármaco fue aprobado por la FDA para su uso en Esclerosis Múltiple recurrente remitente (EMRR) el año 1993. Posterior a este estudio, se publica un seguimiento a 5 años de la misma cohorte de pacientes, que muestra una disminución anual de un 30% en la tasa de recaídas, así como una significativa menor carga lesional en la RNM en el grupo tratado respecto al placebo. En estudios posteriores, se demuestra que un 34% de los pacientes tratados desarrollarán Ac neutralizantes, lo que disminuye su eficacia clínica, aunque no existe consenso respecto a la utilidad en el seguimiento de los pacientes con anticuerpos neutralizantes en la práctica clínica.

• **Interferón B-1a (Avonex):** se administra semanalmente a dosis de 6 millones UI (30 ug), por vía intramuscular.

Su eficacia fue demostrada en un estudio multicéntrico, doble ciego que enroló a 301 pacientes, que fueron randomizados a recibir Interferón Beta 1a a dosis de 6 millones UI IM semanal *v/s* placebo, que fueron seguidos por 2 años. El *end point* primario de este estudio fue evaluar la progresión de la enfermedad, medida por aumento en al menos 1 punto en la escala de EDSS. Se demostró una progresión de 34% en el grupo placebo *vs* un 21,9% en el grupo tratado. También se evaluó su eficacia en cuanto a la tasa de recaídas, con una tasa anual de recaídas de 0,9% para el placebo *v/s* 0,6 para el grupo tratado, así como una menor carga lesional en la RNM en el grupo tratado, con buena tolerancia al tratamiento y escasos efectos colaterales. El fármaco fue aprobado por la FDA para su uso en EMRR, en el año 1996. Un 2-6% de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes.

• **Interferón Beta-1a (Rebif):** se administra 3 veces por semana a dosis de 22 a 44 ug, por vía subcutánea. Su eficacia fue demostrada en un estudio multicéntrico, PRISMS (7), placebo controlado, que enroló a 560 pacientes con EMRR, que fueron randomizados a recibir Interferón

Beta 1a, a dosis de 22 ug o 44 ug, 3 veces por semana o placebo y fueron seguidos por 2 años. La tasa de recaída anual fue significativamente menor para ambas dosis evaluadas respecto al placebo (1.82 para 22 ug, 1,73 para 44 ug y 2,56 para el placebo), con una reducción de riesgo de 27 y 33% respectivamente. El tiempo transcurrido hasta el primer brote se retrasó de 3 a 5 meses, así como hubo una significativa mayor proporción de pacientes libres de brotes en el grupo tratado. También se demostró retardo en la progresión de la enfermedad y disminución de la acumulación de nuevas lesiones en el grupo tratado. El fármaco fue aprobado por la FDA para su uso en EMRR en el año 2002.

Un 13-22% de los paciente desarrollan anticuerpos neutralizantes. Un dato interesante se desprende del estudio de extensión del estudio PRISMS, en el que de la cohorte original de 560 pacientes, los pacientes pertenecientes al grupo placebo fueron re-randomizados a recibir tratamiento activo y fueron seguidos por 4 años más. En este estudio, se demuestra que el grupo en tratamiento precoz tiene menor tasa de recaídas, menor progresión de la discapacidad y menor carga lesional que el grupo en tratamiento tardío. Este estudio demuestra un beneficio sostenido del tratamiento y apoya el planteamiento de la necesidad de ofrecer un tratamiento lo más precoz posible a nuestros pacientes.

• **Acetato de Glatiramer o Copolímero 1 (Copaxone):** es una mezcla de polímeros de 4 aminoácidos, que intenta imitar antigénicamente los componentes básicos de la mielina. En modelos de experimentación, este compuesto logra suprimir la encefalomielitis experimental autoinmune ya que compite con los antígenos propios de la mielina, además actúa como un inductor de células supresoras como los linfocitos T helper 2 y aumenta la liberación de ciertas citoquinas (IL10) Se administra diariamente por vía subcutánea, a dosis de 20 mg.

Su eficacia en EMRR fue probada en un estudio multicéntrico doble ciego de fase III, que enroló 251 pacientes, randomizados a recibir Copolímero 1 (Cop1) 20 mg subcutáneo diariamente o placebo, seguidos por 2 años. El *end point* primario evaluado fue la diferencia en la tasa de recaída anual, demostrándose una diferencia significativa a favor de Cop1 (0,59 *vs* 0,85), con una reducción del riesgo de 29%. El tratamiento fue bien tolerado, las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de punción y más raramente una reacción sistémica "pseudo-gripal" siguiendo la inyección (15% de los pacientes en el grupo tratado). El fármaco fue aprobado por la FDA para su uso en EMRR en el año 1996. Algunos estudios posteriores han demostrado la aparición de anticuerpos, pero su significancia clínica no está bien establecida.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR PRECOZ

Los Síndromes Clínicos Aislados (SCA) se presentan como lesiones inflamatorias desmielinizantes aisladas del SNC (Mielitis, Neuritis óptica, Síndromes de Tronco Cerebral), sintomáticas, que pueden ir o no asociadas a otras lesiones en la RNM, recientes o antiguas (2, 9). Dado que según sus características y número de lesiones asociadas establecen

un pronóstico, la idea de un tratamiento precoz supone una disminución del riesgo de acumular nuevas lesiones y consiguientemente más secuelas. Ensayos clínicos (10-15) con Interferón Beta-1a (CHAMPS, ETOMS, REFLEX), Interferón Beta-1b (BENEDIT), y Glatiramer (PreCISe), dan evidencias que pacientes con SCA, muestran una disminución o retardo en la conversión a EM definitiva, una disminución de los brotes clínicos, una reducción en el número y carga de lesiones nuevas o activas en la resonancia, e incluso una disminución (30%) en la atrofia cerebral a los 2 años (ETOMS, Interferón Beta-1a, 22 ug/semana). Los datos de REFLEX y PreCISe son preliminares pues son ensayos que aún no finalizan.

En síntesis, hay evidencias que pacientes con SCA y lesiones en la sustancia blanca en la Resonancia, tiene alto riesgo de ser o convertirse en Esclerosis Múltiple, y hay varios ensayos clínicos con Interferones o Glatiramer, que demuestran una disminución o retraso en la aparición de una EM definitiva, con una menor aparición de lesiones nuevas o disminución en la carga lesional. Sin embargo, el efecto a largo plazo de un tratamiento precoz no es claro, como tampoco si disminuye la carga de secuelas derivadas de esta enfermedad. Estudios con seguimiento por varios años es probable que den mayor información sobre este punto fundamental. La decisión de iniciar un tratamiento precoz debe ser discutida con el paciente en términos de los riesgos de una EM, efectos colaterales y molestias derivadas de las inyecciones. Algunos elementos ayudan a tomar esta decisión: desde el punto de vista clínico, un SCA multifocal, de intensidad severa, con déficit residual, un número grande de lesiones en la RNM, algunas antiguas, evidencias a la RNM de diseminación en el tiempo, y un paciente proactivo, son factores que favorecen la iniciación de un tratamiento precoz.

NUEVOS TRATAMIENTOS

En los últimos 3-5 años ha aparecido una nueva familia de fármacos, todos son anticuerpos monoclonales (15), los cuales actúan específicamente en algún punto de los mecanismos inmunológicos involucrados en la Esclerosis Múltiple. Estos anticuerpos monoclonales cambian las alternativas terapéuticas, pues son medicamentos específicos, pero excepto por el Natalizumab (Anticuerpo anti-integrina 4), del resto (Alemtuzumab, Rituximab, Daclizumab) aun no existen suficientes datos como concluir la posición de ellos en el manejo de la Esclerosis Múltiple, y sólo se usan en casos especiales o que no respondan a los tratamientos de 1ª línea. Estos Anticuerpos Monoclonales, junto a los nuevos medicamentos orales, serán objeto de la segunda parte de este trabajo sobre tratamiento de la Esclerosis Múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonald WI, Compston A, Edan G., et al. Ann Neurol 2001; 50: 121-27.
2. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Lancet Neurology 2005; 4: 281-288.

3. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. Brain 1989; 112 (Pt 6): 1419-28.

4. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. N Engl J Med 2002; 346: 158-64.

5. Weinschenker BG, Bass B, Rice Gp, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. Brain 1989; 112(Pt 1): 133-46.

6. O'Connor P. Neurology 2002; 59(6, Suppl 3): S1-S33.

7. Goodin DS. J Neurol 2004; 251 (Suppl 5): V50-V56.

8. Schwid SR. AAN 2008, 6TP.002: 1-11.

9. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. Lancet Neurol 2007; 6: 667-86.

10. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Lancet 2001; 357: 1576-1582.

11. Kappos L, Polman C, Freedman MS, et al. Neurology 2006; 67: 1242-49.

12. CHAMPS Study Group. Neurology 2002;59: 998-1005.

13. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Lancet 2004; 364: 1489-96.

14. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Lancet 2007; 370 :389-97.

15. Update on Treatment of CIS and RR Multiple Sclerosis. Medical Frontiers. AAN Chicago, Illinois, 2008.

EPILEPSIA REFRACTARIA: GENERALIDADES Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS ACTUALES

DRA. ANDREA CONTRERAS S.
ESPECIALISTA EN TRASTORNOS DEL SUEÑO Y EPILEPSIA.
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
acontreras@clinicalascondes.cl

RESUMEN

En la actualidad, a pesar de todos los recursos farmacológicos y tecnológicos disponibles, alrededor de un 30% de los pacientes con Epilepsia, son portadores de una Epilepsia de tipo Refractaria.

Su diagnóstico y reconocimiento precoz, la detección de sus comorbilidades asociadas y su manejo efectivo y multidisciplinario, permitirá prevenir diversas secuelas definitivas, que afectan seriamente todos los ámbitos de la vida de un paciente.

Por otra parte, están en desarrollo numerosas nuevas alternativas terapéuticas, tanto farmacológicas como genéticas, las que son muy prometedoras para lograr un control más satisfactorio y definitivo de esta enfermedad.

SUMMARY

At present, despite all pharmacological and technological resources available, about 30% of patients with epilepsy, are carriers of a type of refractory epilepsy. His early recognition and diagnosis, detection of their associated comorbidities and its effective management and multidisciplinary, would prevent various sequels final, which seriously affect all spheres of life of a patient. Moreover, many are developing new therapeutic alternatives, both pharmacological and genetic, which are very promising to achieve a more satisfactory and definitive control of this disease.

Key words: Refractory epilepsy, comorbidities, early diagnosis, prognostic factors, current and future treatments.

INTRODUCCIÓN

La Epilepsia es una enfermedad cerebral de tipo crónica que se caracteriza por la presencia de crisis recurrentes debidas a descargas excesivas e hipersincrónicas de impulsos nerviosos generados por las neuronas cerebrales, las que se asocian a variadas manifestaciones clínicas o subclínicas. Las crisis pueden ser convulsivas o no convulsivas. Los síntomas que experimenta una persona durante una crisis epiléptica dependen del lugar en el cerebro en el cual ocurre la alteración de la actividad eléctrica (1, 2).

Se estima que un 50-60% de los pacientes con diagnóstico de Epilepsia tendrán una evolución favorable de su enfermedad, con una remisión completa de sus crisis mediante el manejo médico adecuado; pudiendo incluso, después de un tiempo mínimo de tratamiento, suspender indefinidamente la terapia. Por otro lado, se estima que aproximadamente un 30% de los pacientes con Epilepsia, especialmente aquellos pacientes portadores de Epilepsias Parciales, a pesar de contar con una terapia farmacológica adecuada, no presentarán remisión de sus crisis, lo que determinará serias consecuencias para la salud del paciente, tales como: deterioro cognitivo, disfunción psicosocial y un incremento en su morbimortalidad (1).

Se describen numerosos factores asociados a un mal pronóstico de la enfermedad, que pudiesen orientar al especialista sobre cuáles serán

los pacientes que evolucionaran hacia la refractariedad, entre los que se destacan: inicio precoz de la enfermedad, Epilepsia Sintomática y/o Criptogénica, la presencia de múltiples tipos de crisis, crisis febriles complejas o Estado Epiléptico febril, entre otros. De lo anteriormente señalado, hoy en día se sabe, que el número de crisis que presenta el paciente durante los primeros 6 meses después del diagnóstico de Epilepsia y la respuesta inicial a la terapia anticonvulsivante, constituyen los factores predictivos más importantes en la detección precoz de una Epilepsia refractaria. Este reconocimiento precoz permitiría a su vez iniciar una terapia médica más agresiva o decidir un tratamiento quirúrgico precoz, pues mientras antes se tome una conducta efectiva, menores serán las potenciales graves consecuencias que tiene esta condición en la vida del paciente que no ha sido tratado apropiadamente (1, 2).

CONCEPTOS GENERALES

La Epilepsia puede clasificarse según su forma de presentación (inicio focal o generalizada) o según su etiología (idiopáticas, secundarias). Según su forma de presentación, las crisis epilépticas, de acuerdo a la Clasificación Internacional de la Liga contra la Epilepsia (ILAE), se dividen en: PARCIAL (simple o compleja), GENERALIZADA (por ej. Ausencias, Epilepsias: Mioclónicas, Crisis Tónicas- Atónicas- Clónicas, Tónico-Clónicas) y PARCIAL CON GENERALIZACIÓN SECUNDARIA. Según su etiología, pueden clasificarse a su vez, como *Idiopática, Sintomática y Criptogénica*, utilizando criterios electro-clínicos como lo define la ILAE.

Las Epilepsias Idiopáticas tienen un presuntivo origen genético y su diagnóstico se basa en su cuadro clínico y registro Electroencefalográfico (EEG). Las Epilepsias Criptogénicas se presumen que son consecuencia de una anomalía subyacente indeterminada. Las Epilepsias Sintomáticas, son aquellas que son secundarias a una lesión estructural cortical cerebral bien establecida, ya sea displasia o tumor, por ejemplo (2).

CRISIS PERSISTENTES

En el momento de enfrentar un paciente que presenta recurrencia de crisis a pesar de una terapia anticonvulsivante, uno debe plantearse cuatro problemas principales antes de pensar en refractariedad (2, 3):

1. Elección inapropiada del anticonvulsivante de primera línea para el tipo de Epilepsia que se está tratando.
2. Pobre tolerancia (efectos colaterales).
3. Factores de la vida diaria que contribuyen a la recurrencia de las crisis.
4. Pseudocrisis.

1) Elección inapropiada del fármaco

La elección del fármaco debe estar basada en el tipo de Epilepsia: Focal o Generalizada. Las Epilepsias Generalizadas presentan una respuesta más selectiva a la terapia y varía según el tipo semiológico de crisis que presente el paciente. Por ejemplo: Crisis de Ausencias, Crisis Mio-

clónicas y las Crisis Tónico-Clónico generalizadas presentan diferentes respuestas a los antiepilépticos que se disponen en la actualidad. La falla en reconocer el tipo de Síndrome Epiléptico Generalizado y la elección del fármaco adecuado, constituye una causa muy frecuente de recurrencia o persistencia de crisis convulsivas.

Las Epilepsias Focales y los diferentes tipos de inicio focal con generalización secundaria, presentan una respuesta más amplia a los fármacos, respondiendo a la mayoría de ellos, pero con variación interindividual (3, 4, 5).

2) Efectos Colaterales de los Fármacos Antiepilépticos

La mala tolerancia a los antiepilépticos es otra causa común de persistencia de recurrencia de crisis convulsivas, pues los pacientes disminuyen las dosis de los medicamentos o sencillamente la suspenden. Por la misma razón, constituye la causa más frecuente de Estado Epiléptico en pacientes con Epilepsia de larga data (3).

Hoy en día, con los antiepilépticos de segunda generación, ha mejorado notablemente la tolerancia a ellos por los menores efectos colaterales.

3) Factores de la Vida Diaria

La educación del paciente es sin duda la mejor herramienta de adherencia y de buena respuesta al tratamiento farmacológico empleado. Es importante enfatizar los factores precipitantes de crisis como la ingesta alcohólica, privación de sueño, uso de fármacos estimulantes, entre otros, los que deben ser modificados para optimizar el control de la enfermedad.

4) Pseudocrisis

Las Pseudocrisis o crisis no epilépticas, son eventos intermitentes que simulan crisis epilépticas pero no tienen un sustrato eléctrico. Habitualmente tienen un origen psicológico. Varían mucho en su presentación, lo que dificulta el diagnóstico, y pueden inducir a tratar al paciente como Epiléptico, con la consiguiente mala respuesta a la terapia y "supuesta refractariedad". Aproximadamente un 30% de los pacientes epilépticos presenta además pseudocrisis.

DEFINICIÓN DE REFRACTARIEDAD

Diferentes criterios se han utilizado para definir una Epilepsia como refractaria, pero carecen de uniformidad en todos sus conceptos. En un sentido estricto, *refractariedad* incluiría a todos aquellos pacientes que no logran un control absoluto de sus crisis (1, 6, 7, 8). Sin embargo, tal criterio tan absolutista no es aplicable a la realidad clínica.

Podemos decir así que una Epilepsia Refractaria es definida por la falla de dos o tres medicamentos para controlar un mínimo de crisis convulsivas consideradas como invalidantes, durante un período mínimo de tiempo (un año) (8). Desde el punto de vista del paciente, la refractariedad de las crisis estará definida por la frecuencia y por la severidad de las crisis, como también por las implicancias de éstas sobre su calidad de vida. Desde el punto de vista del médico, la determinación de refractariedad no solo dependerá de una definición correcta, sino de

Las comorbilidades asociadas a Epilepsia crónica son mejor reconocidas y tratadas en centros multidisciplinarios. Se ha reconocido y aprobado la eficacia de nuevos antiepilepticos. Estudios sistemáticos han demostrado además, que la polifarmacia puede ser efectiva en pacientes con Epilepsias fármaco-resistentes y que un 15-20% de los pacientes que no responden a las primeras dos o tres drogas, pueden retardar hasta 6 meses en lograr una remisión de las crisis. La politerapia coadyuvante puede producir hasta un 50% de reducción de la frecuencia de crisis en alrededor del 30-40% de los pacientes que no responden a las primeras dos o tres fármacos antiepilepticos de primera línea (4, 5).

Los riesgos y potenciales beneficios de procedimientos quirúrgicos, ya sea curativos y/o paliativos, así como de terapias experimentales, han ido adquiriendo cada vez mayor fuerza ante la posibilidad de mejorar los potenciales efectos colaterales de la terapia médica (polifarmacia).

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

La cirugía de la Epilepsia es hoy en día una opción terapéutica efectiva y ampliamente aceptada en pacientes bien seleccionados. La cirugía de la *Epilepsia incluye diferentes procedimientos, tales como Resecciones*: Lobectomía Temporal anteromedial, resección neocortical focal, lesionales, Hemisferectomías; *Procedimientos de Desconexión*: Callosotomías, Transecciones subpiales múltiples; *Procedimientos de Estimulación*: Estimulación Nerviosa Vagal, Neuroestimulación, Estimulación Talámica, Estimulación Transcraneal (12).

Epilepsia del Lóbulo Temporal

La Epilepsia del lóbulo temporal es la causa más común de Epilepsia focal. La cirugía logra un control satisfactorio de crisis y mejora la calidad de vida de aquellos pacientes portadores de este síndrome epiléptico y que son cuidadosamente seleccionados para este procedimiento. Algunos estudios randomizados publicados en la literatura, señalan que un 58% de los pacientes que son sometidos a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, quedan libres de crisis invalidantes, versus un 8% de aquellos que sólo continúan con terapia farmacológica (n:80 pacientes) (13-15). Otro autor, Jehu et al., (14) reportó que el 53% de 371 pacientes sometidos a lobectomía temporal anterior, se mantuvieron libres de crisis después de la cirugía. Varios autores reportaron que la respuesta obtenida durante el primer año posterior a la cirugía, constituye un importante predictor pronóstico a largo plazo (13, 14, 15). El objetivo fundamental de la cirugía de la Epilepsia es resecar completamente el área epileptogénica, sin causar un déficit neurológico permanente. Más de la mitad de las cirugías se realizan en lóbulo temporal anterior; y el 60-70% de los pacientes se encuentra libre de crisis al primer y segundo año de seguimiento.

Estudios de largo plazo, mayores a 5 años, han demostrado que el 41-79% de los pacientes se mantienen sin crisis, después de la resección del lóbulo temporal, y que el 15-20% de los pacientes pueden presentar recién una primera crisis entre los 5 y 10 años después de la cirugía (13).

La causa más frecuente de Epilepsia del lóbulo temporal es la *Esclerosis Mesial Hipocampal*, dando cuenta de aproximadamente un 75% de los casos de adultos operados, según unas series publicadas. Otras etiologías pueden ser: malformaciones vasculares, tumores de bajo grado, lesiones traumáticas, tumores neuroepiteliales y otros. Los resultados de la cirugía dependerán fundamentalmente de la causa subyacente de la Epilepsia. Factores predictivos de carácter positivo incluye una esclerosis hipocampal unilateral, descargas epileptiformes interictales focales, ausencia de crisis generalizadas preoperatorios, una completa resección de la lesión. Las lesiones corticales displásicas y de gliosis post-traumáticas, tienen tres veces mayor riesgo de recurrencia de crisis después de la cirugía.

Por último, tiempo de evolución de la enfermedad, frecuencia de las crisis preoperatorios, historia de crisis convulsivas febriles, son factores predictores de mal pronóstico.

Epilepsias Extratemporales

La cirugía para Epilepsias focales extratemporales representan menos de la mitad de todas las cirugías de Epilepsia. La decisión de programar a un paciente con epilepsia focal extratemporal como candidato a este procedimiento va a depender de: la severidad y frecuencia de las crisis, efectos colaterales de los anticonvulsivantes, calidad de vida del paciente, de la opción de obtener un resultado satisfactorio y del riesgo del procedimiento.

Un estudio reciente publicado en la literatura reveló que de 70 pacientes intervenidos de Epilepsia del lóbulo frontal, se estimó que la probabilidad de estar libre de crisis a 1 año de la cirugía era de 55%; a 3 años de 45% y a 5 años de 30%; sin embargo la mayoría de las crisis reaparecieron los primeros 6 meses. Se pudo determinar así factores pronósticos: lesión restringida a un lóbulo frontal a la RNM, resección completa de la lesión, pattern EEG focalizado e ictal; tienen mejor pronóstico, alcanzando cifras de hasta 50-60% libre de crisis a los 3 años. Por el contrario, pacientes que no cumplen estas características, sólo pueden llegar a resultados de tan solo 0-14% libre de crisis a los 3 años (17).

Pacientes con tumores de bajo grado son los que obtienen los mejores resultados (62%), seguidos por pacientes portadores de malformaciones del desarrollo cortical (52%)(16-20). Más del 75% de pacientes con RNM negativas, presentan recurrencia de crisis.

Las Hemisferectomías o Hemisferotomías (desconexión funcional) han sido reportadas como beneficiosas en niños portadores de Epilepsias Catastróficas y en Malformaciones Hemisféricas del Desarrollo Cortical, Encefalitis de Rasmussen, Síndrome de Sturge-Weber. Los mejores resultados se han obtenido para el Síndrome de Sturge-Weber y para la Encefalitis de Rasmussen, los peores, para las Displasias corticales, probablemente por la naturaleza más difusa de la enfermedad (21, 22). Las Resecciones lobares o multilobares son más comunes en pacientes portadores de Esclerosis Tuberosa con Epilepsia Refractaria,

Las comorbilidades asociadas a Epilepsia crónica son mejor reconocidas y tratadas en centros multidisciplinarios. Se ha reconocido y aprobado la eficacia de nuevos antiepilepticos. Estudios sistemáticos han demostrado además, que la polifarmacia puede ser efectiva en pacientes con Epilepsias fármaco-resistentes y que un 15-20% de los pacientes que no responden a las primeras dos o tres drogas, pueden retardar hasta 6 meses en lograr una remisión de las crisis. La politerapia coadyuvante puede producir hasta un 50% de reducción de la frecuencia de crisis en alrededor del 30-40% de los pacientes que no responden a las primeras dos o tres fármacos antiepilepticos de primera línea (4, 5).

Los riesgos y potenciales beneficios de procedimientos quirúrgicos, ya sea curativos y/o paliativos, así como de terapias experimentales, han ido adquiriendo cada vez mayor fuerza ante la posibilidad de mejorar los potenciales efectos colaterales de la terapia médica (polifarmacia).

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

La cirugía de la Epilepsia es hoy en día una opción terapéutica efectiva y ampliamente aceptada en pacientes bien seleccionados. La cirugía de la *Epilepsia incluye diferentes procedimientos, tales como Resecciones*: Lobectomía Temporal anteromedial, resección neocortical focal, lesionales, Hemisferectomías; *Procedimientos de Desconexión*: Callosotomías, Transecciones subpiales múltiples; *Procedimientos de Estimulación*: Estimulación Nerviosa Vagal, Neuroestimulación, Estimulación Talámica, Estimulación Transcraneal (12).

Epilepsia del Lóbulo Temporal

La Epilepsia del lóbulo temporal es la causa más común de Epilepsia focal. La cirugía logra un control satisfactorio de crisis y mejora la calidad de vida de aquellos pacientes portadores de este síndrome epiléptico y que son cuidadosamente seleccionados para este procedimiento. Algunos estudios randomizados publicados en la literatura, señalan que un 58% de los pacientes que son sometidos a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, quedan libres de crisis invalidantes, versus un 8% de aquellos que sólo continúan con terapia farmacológica (n:80 pacientes) (13-15). Otro autor, Jehu et al., (14) reportó que el 53% de 371 pacientes sometidos a lobectomía temporal anterior, se mantuvieron libres de crisis después de la cirugía. Varios autores reportaron que la respuesta obtenida durante el primer año posterior a la cirugía, constituye un importante predictor pronóstico a largo plazo (13, 14, 15). El objetivo fundamental de la cirugía de la Epilepsia es resecar completamente el área epileptogénica, sin causar un déficit neurológico permanente. Más de la mitad de las cirugías se realizan en lóbulo temporal anterior; y el 60-70% de los pacientes se encuentra libre de crisis al primer y segundo año de seguimiento.

Estudios de largo plazo, mayores a 5 años, han demostrado que el 41-79% de los pacientes se mantienen sin crisis, después de la resección del lóbulo temporal, y que el 15-20% de los pacientes pueden presentar recién una primera crisis entre los 5 y 10 años después de la cirugía (13).

La causa más frecuente de Epilepsia del lóbulo temporal es la *Esclerosis Mesial Hipocampal*, dando cuenta de aproximadamente un 75% de los casos de adultos operados, según unas series publicadas. Otras etiologías pueden ser: malformaciones vasculares, tumores de bajo grado, lesiones traumáticas, tumores neuroepiteliales y otros. Los resultados de la cirugía dependerán fundamentalmente de la causa subyacente de la Epilepsia. Factores predictivos de carácter positivo incluye una esclerosis hipocampal unilateral, descargas epileptiformes interictales focales, ausencia de crisis generalizadas preoperatorios, una completa resección de la lesión. Las lesiones corticales displásicas y de gliosis post-traumáticas, tienen tres veces mayor riesgo de recurrencia de crisis después de la cirugía.

Por último, tiempo de evolución de la enfermedad, frecuencia de las crisis preoperatorios, historia de crisis convulsivas febriles, son factores predictores de mal pronóstico.

Epilepsias Extratemporales

La cirugía para Epilepsias focales extratemporales representan menos de la mitad de todas las cirugías de Epilepsia. La decisión de programar a un paciente con epilepsia focal extratemporal como candidato a este procedimiento va a depender de: la severidad y frecuencia de las crisis, efectos colaterales de los anticonvulsivantes, calidad de vida del paciente, de la opción de obtener un resultado satisfactorio y del riesgo del procedimiento.

Un estudio reciente publicado en la literatura reveló que de 70 pacientes intervenidos de Epilepsia del lóbulo frontal, se estimó que la probabilidad de estar libre de crisis a 1 año de la cirugía era de 55%; a 3 años de 45% y a 5 años de 30%; sin embargo la mayoría de las crisis reaparecieron los primeros 6 meses. Se pudo determinar así factores pronósticos: lesión restringida a un lóbulo frontal a la RNM, resección completa de la lesión, pattern EEG focalizado e ictal; tienen mejor pronóstico, alcanzando cifras de hasta 50-60% libre de crisis a los 3 años. Por el contrario, pacientes que no cumplen estas características, sólo pueden llegar a resultados de tan solo 0-14% libre de crisis a los 3 años (17).

Pacientes con tumores de bajo grado son los que obtienen los mejores resultados (62%), seguidos por pacientes portadores de malformaciones del desarrollo cortical (52%)(16-20). Más del 75% de pacientes con RNM negativas, presentan recurrencia de crisis.

Las Hemisferectomías o Hemisferotomías (desconexión funcional) han sido reportadas como beneficiosas en niños portadores de Epilepsias Catastróficas y en Malformaciones Hemisféricas del Desarrollo Cortical, Encefalitis de Rasmussen, Síndrome de Sturge-Weber. Los mejores resultados se han obtenido para el Síndrome de Sturge-Weber y para la Encefalitis de Rasmussen, los peores, para las Displasias corticales, probablemente por la naturaleza más difusa de la enfermedad (21, 22). Las Resecciones lobares o multilobares son más comunes en pacientes portadores de Esclerosis Tuberosa con Epilepsia Refractaria,

para mejorar el control de sus crisis y su función cognitiva.

Las *Callosotomías* constituyen un procedimiento paliativo de desconexión, mediante el cual se secciona el cuerpo calloso para prevenir la propagación interhemisférica de las descargas epilépticas y evitar así la generalización de la crisis. La eficacia del procedimiento es variable. Se estima que para los drops attacks o crisis atónicas, el promedio de reducción de crisis es de un 80% (15, 29).

Las callosotomías pueden ser completas o anteriores. Éstas últimas disminuyen el riesgo de presentar el Síndrome de Desconexión aguda, caracterizado por mutismo, hemiataxia y alexia.

El 45-85% de pacientes adultos portadores de Drops Attacks que fueron sometidos a una Callosotomía anterior o completa, experimentaron un 50-90% de reducción en la frecuencia de sus crisis. El 40-90% de los pacientes con crisis generalizadas, experimentaron una reducción de 50-90% de sus crisis.

Transecciones Subpiales Múltiples: Incisiones verticales en la sustancia gris, a intervalos de 4 mm, para limitar la propagación de la actividad epiléptica en una corteza elocuente, para reducir además la extensión de la crisis sin afectar la integridad funcional del paciente. Este procedimiento es utilizado en algunos centros especializados, con reportes de una significativa reducción en la frecuencia de las crisis. Este procedimiento ha sido recomendado para el Síndrome de Landau-Kleffner (afasia epiléptica adquirida) (15, 21).

ESTIMULADOR VAGAL

El estimulador vagal (EV) es un dispositivo electrónico que entrega un estímulo eléctrico regular y programado, a través de electrodos helicoidales implantados en el nervio vago izquierdo de la región cervical, con un generador de energía que se ubica en la cara anterior del tórax.

La primera implantación humana se realizó en 1988, pero recién fue aprobado su uso para la práctica clínica en 1994 (Europa). La FDA aprobó su utilización para Epilepsia refractaria recién en el año 1997. Recientemente, en el año 2005, fue aprobado para Depresión Refractaria (23).

El mecanismo de acción final del EV es desconocido aún. Múltiples acciones terapéuticas son apoyadas mediante investigaciones realizadas en modelos con animales con epilepsia (gatos y roedores), en EEG en humanos, en estudio de líquido céfalo raquídeo, en imágenes funcionales del cerebro (30). Esto ha permitido determinar que las potenciales áreas activadas por el EV son diferentes estructuras nerviosas intra y extra cerebrales (médula, cerebelo, locus ceruleus, hipotálamo, tálamo, hipocampo, cíngulo, corteza somatosensorial contralateral), en las cuales el dispositivo elevaría el umbral convulsivo mediante la estimulación de la liberación intracerebral de neurotransmisores inhibitorios tales como GABA y Glicina (31).

FIGURA 2. ESTIMULADOR VAGAL



Figura 2: Estimulador vagal: muestra las características del dispositivo y su instalación en el nervio vago izquierdo (Gentileza Axon Pharma).

La eficacia del EV no es inmediata. Se observan resultados a los 3 meses de instalado el dispositivo, siendo óptimo a los 2 años. Según diferentes estudios realizados por diferentes autores (27, 28, 32), podemos resumir lo siguiente:

El promedio de reducción de crisis con el EV a:

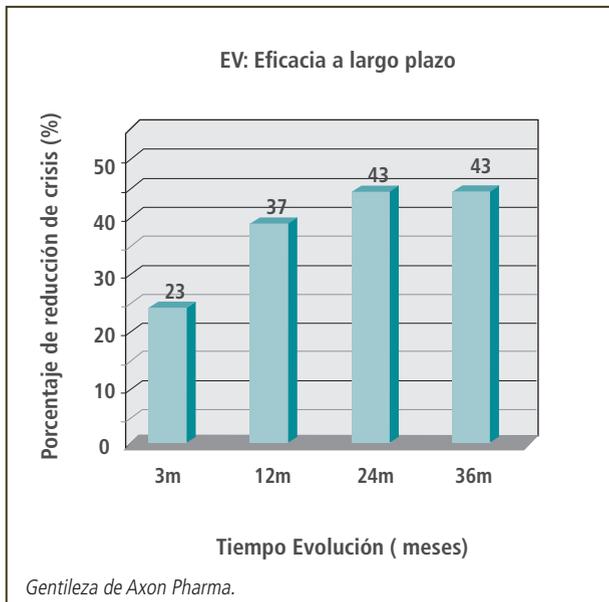
12 meses: 35%

2 años: 44%

3 años: 44%

Los efectos secundarios del EV se relacionan fundamentalmente con la estimulación y son transitorios. Generalmente se resuelven con el tiempo. Los más comunes son alteraciones de la voz o disfonía, tos, parestesias en la región faríngea, y en forma menos frecuente, disnea.

FIGURA 3. EFICACIA A LARGO PLAZO DEL ESTIMULADOR VAGAL, MEDIDA EN PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE LA FRECUENCIA DE CRISIS



Otros efectos secundarios mucho menos frecuentes descritos son un Síndrome de Horner, una acentuación de Apneas del Sueño e infecciones en el sitio de implantación.

No interfiere con los fármacos antiepilépticos. De hecho, lo habitual es que el paciente debe continuar con su terapia farmacológica habitual, pero con un mejor control de sus crisis, logrando una reducción de hasta 50% en la frecuencia de sus crisis, permitiendo incluso la reducción de dosis de alguno de los antiepilépticos, después de un período mínimo de tiempo determinado. Esto a su vez implica un menor costo en hospitalizaciones por complicaciones de crisis refractarias o estado epiléptico y una mejor calidad de vida del paciente (31). El principal limitante de esta tecnología es su alto costo.

Estimulación Cerebral

La estimulación neural para Epilepsias refractarias ha sido estudiada por más de 20 años. La estimulación de estructuras cerebrales subcorticales pueden indirectamente inhibir la generación de crisis (25). Existen varios reportes en la literatura que la estimulación crónica talámica anterior reduce la frecuencia de crisis en pacientes con crisis parciales y generalizadas (40, 41).

También se pueden realizar estimulaciones corticales directas, breves. Existe en curso un estudio clínico multi-institucional, en pacientes portadores de Epilepsia Refractaria de inicio focal, a quienes se les implantó un Neuroestimulador craneal (42-44).

OTRAS TERAPIAS

Radiocirugía

La Radiocirugía con gamma knife puede ser utilizada en pacientes con Epilepsia refractaria focal, cuyo foco epileptogénico se encuentra en un área elocuente o inaccesible del punto de vista quirúrgico. Las etiologías más frecuentes tratadas con esta técnica, son las malformaciones arteriovenosas, los cavernomas y los tumores. También ha sido utilizada, con resultados satisfactorios, para la Esclerosis Mesial del lóbulo temporal y para los Hamartomas Hipotalámicos. Sin embargo, el efecto antiepiléptico es tardío y complicaciones tardías impredecibles pueden ocurrir (45, 46).

Estudios en la literatura describen además una Radiocirugía Intersticial, especialmente indicada para un tipo específico de Epilepsia (Epilepsia Gelástica), con resultados promisorios en el control de crisis, manteniendo su efecto de inicio tardío, pero se describe más rápido que la Radiocirugía con gamma Knife. Algunas series le atribuyen un incremento transitorio de crisis post procedimiento, lo cual no es demostrado en otras series (51, 52).

Se requieren más estudios adicionales a largo plazo.

Terapias Coadyuvantes

La dieta cetogénica (DK) fue introducida por primera vez en 1920, como una alternativa terapéutica para la Epilepsia, tras la observación de que pacientes epilépticos mejoraban el control de sus crisis con el ayuno. Posteriormente se atribuyó este efecto a los cuerpos cetónicos producidos. Aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto, pero existen una serie de teorías al respecto. Con la aparición de nuevos medicamentos anticonvulsivantes, la dieta cayó en desuso y la falta de experiencia llevó a la opinión que ésta no era de utilidad y era mal tolerada. Desde principios de la década del noventa, 1990, la DK nuevamente ganó popularidad como una opción de tratamiento, demostrándose en varios estudios en el mundo que, aproximadamente la mitad de los pacientes, disminuye un 50% el número de convulsiones, y cerca de un tercio del total, disminuye un 90% su número de crisis (47).

La dieta consiste en la restricción calórica al 75% de lo recomendado por peso y edad basado principalmente en una reducción de la ingesta de hidratos de carbono, con fin de mantener una producción de cetonas elevada. El régimen clásico se realiza con un periodo de ayuno inicial que acelera la producción de cetonas, y que luego se continúa con un régimen rico en ácidos grasos, y pobre en proteínas e hidratos de carbono (con una razón 4-3:1). Nunca se restringe más de 1gr de proteína por kilo de peso; la restricción principal es en el consumo de hidratos de carbono. Se debe iniciar hospitalizado, monitorizado (riesgo de hipoglicemias), y con control de exámenes generales seriados (ELP, Hemograma, Pruebas hepáticas, proteínas plasmáticas). Debe tener control por médico y nutricionista en forma regular. No existe un tiempo determinado de duración de la dieta, generalmente se mantiene hasta lograr control de las crisis y se disminuye gradualmente. Se han descrito complicaciones de aparición temprana (deshidratación,

hipoglicemia, vómitos, acidosis metabólica) y otras tardías, como constipación, hipercolesterolemia, litiasis renal, miocardiopatía, pancreatitis y trastorno de la coagulación (48).

El principal problema de la dieta cetogénica es el abandono del régimen que llega hasta el 60% en algunas series, básicamente por lo estricto de la dieta. No existen estudios a largo plazo y no se ha establecido que la dieta sea más o menos efectiva para determinados tipos de crisis. Se han planteado dietas alternativas (dieta cetogénica sin ayuno inicial, dieta Atkins) con fin de aumentar la tolerancia al régimen. Sólo existen reportes anecdóticos hasta el momento que muestran efectividad similar a la dieta cetogénica clásica.

En resumen, no existen estudios bien diseñados que evalúen la efectividad de la dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia, sin embargo, la evidencia existente sugiere que la dieta es efectiva, ya sea como una medida que contribuye en la disminución en el número de crisis, o en la disminución en el número o dosis de anticonvulsivantes utilizados en pacientes con epilepsias refractarias. Todos los estudios concuerdan en que la dieta no reemplaza el tratamiento anticonvulsivante y sólo es un coadyuvante que debe ser indicado por un médico, que tiene complicaciones, que tiene una alta tasa de abandono y que requiere controles médicos seriados.

ALTERNATIVAS FUTURAS PRÓXIMAS:

Nuevas Drogas Antiepilépticas

En los últimos 15 años, 13 nuevos fármacos antiepilépticos (AE) fueron introducidos, los cuales tienen numerosas ventajas en términos de farmacocinética, tolerabilidad e interacciones farmacológicas. Estos nuevos fármacos AE, entre los que podemos mencionar a la Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato, Oxcarbazepina, entre otros, conocidos como los de "segunda generación", comparados con los antiguos AE, tales como Fenitoína, Carbamazepina, Ácido Valproico, Fenobarbital y Etosuximide. Sin embargo, estos AE de segunda generación, no han demostrado una eficacia superior a los antiguos en cuanto al control de crisis, persistiendo hoy en día un 30% de resistencia a los fármacos antiepilépticos ya disponibles. Esto ha planteado la necesidad de crear una "tercera generación" de fármacos antiepilépticos, que sean más eficaces y específicos en su mecanismo de acción para el control de la enfermedad.

En la actualidad existen más de 20 nuevos fármacos en estudio, con potencial actividad antiepiléptica, en diferentes etapas de desarrollo clínico-experimental (50).

Algunos de estos fármacos corresponden a modificaciones de los ya existentes, mientras que otros poseen propiedades farmacológicas nuevas.

Se reconocen tres mecanismos básicos de las drogas antiepilépticas:

- a) Modulación de los canales voltaje dependientes
- b) Refuerzo de la neurotransmisión sináptica inhibitoria

c) Atenuación de la estimulación cerebral

Se discuten dos mecanismos principales mediante los cuales se reduce la potencia de los fármacos antiepilépticos disponibles en la actualidad, contribuyendo así a la fármaco-resistencia. Estos son:

a) **Hipótesis del Transportador:** aumento de la expresión del transportador de múltiples drogas, lo que remueve los antiepilépticos desde la zona epileptogénica.

b) **Hipótesis del "Target":** sensibilidad reducida de la droga objetivo en la zona epileptogénica.

Los nuevos medicamentos, entre otros mecanismos, buscan mejorar la modulación de los transportadores de drogas o lograr el aumento de la concentración del medicamento en el sitio objetivo, lo que puede contribuir a subsanar los problemas de fármaco-resistencia (49, 50).

Terapia génica y trasplante de células madre

Recientes investigaciones desarrolladas en animales de experimentación han revelado que las interneuronas GABAérgicas obtenidas de la diferenciación de células madre fetales, una vez implantadas en determinadas áreas cerebrales, son capaces de diferenciarse a interneuronas maduras y ser plenamente funcionales, permitiendo así modificar de forma local y específica la actividad inhibitoria local.

Por otra parte, el conocimiento de las mutaciones genéticas asociadas con Epilepsia, especialmente con síndromes idiopáticos, es cada vez mayor. Sin embargo, las formas más prevalentes de Epilepsia son probablemente el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales.

Sin duda que la terapia génica que refuerza la inhibición neuronal cerebral constituye una de las terapias más prometedoras para el control de la Epilepsia (37, 38).

CONCLUSIONES

El manejo de las Epilepsias refractarias ha cambiado las últimas dos décadas, gracias a recursos tecnológicos tales como el video monitoreo EEG y el contar con imágenes de alta resolución (RNM), lo que ha permitido un diagnóstico más certero y preciso. Al mismo tiempo, se cuenta con innumerables alternativas terapéuticas, lo que ha mejorado significativamente el control de esta enfermedad.

Hoy en día, la mayoría de los pacientes con Epilepsia pueden lograr un buen control de sus crisis y estar libres de efectos indeseables de la terapia.

Cualquier paciente que persiste con crisis después de un año de tratamiento, a pesar de la terapia antiepiléptica adecuada, debe ser reevaluado por un médico especialista en Epilepsia, para confirmar el diagnóstico y mejorar la terapia.

TABLA 1. COMPONENTES DE LOS DIFERENTES NUEVOS Y POTENCIALES FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS QUE SE ENCUENTRAN EN DIFERENTES ETAPAS DE ESTUDIO Y DESARROLLO (Lancet Neurol 2007; 6: 793-804)

FÁRMACO EN ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y/O ESTRUCTURALES
Brivaracetam	Análogo del Levetiracetam, con propiedades adicionales de bloquear canales de sodio, en fase III de desarrollo para ER.
Carisbamate	Derivado del Carbamato, completando fase III de desarrollo para ER.
E-2007	Antagonista del receptor AMPA, en fase II de desarrollo para ER.
Eslicarbazepine acetate	Derivado de Oxcarbazepina completando fase III de desarrollo para ER.
Fluorofelbamate	Derivado del Felbamato, completando fase I de estudio.
Ganaxolone	Neuroesteroide que actúa como modulador de GABA, en fase II de desarrollo para ER.
Huperzine A	Un alcaloide aprobado en China para el Alzheimer, en etapas de estudio inicial para ER.
JZP-4	Un análogo estructural de Lamotrigina, en fase I de estudio.
Lacosamide	Derivado de Methoxipropionamide, completando fase III de estudio.
Licarbazepine	Derivado Monohidróxido de Oxcarbazepina, desarrollado como racemato para enf. Bipolar.
Losigamone	B methoxi-butenolide, en fase III.
NS 1209	Antagonista competitivo del AMPA, en fase II.
Retigabine	Selectivo permeabilizador de canales de K, en fase III.
Rufinamide	Bloqueador de canales de sodio, aprobado como terapia coadyuvante para Lennox-Gastaut por EMEA, en estudio su aprobación por FDA.
Seletracetam	Análogo de Levetiracetam, pero con mayor potencia, en fase II de desarrollo.
Safinamide	Bloqueador de canales de sodio e inhibidor de MAO, en fase III. Focalizado en Enf. Parkinson.
Stiripentol	Inhibidor metabólico con condicional aprobación por EMEA, como coadyuvante en Epi. Mioclónica infancia.
T2000	Barbitúrico no sedante, en fase II.
Talampanel	Antagonista no competitivo de AMPA, fase II.
Tonabersat	Análogo carabersat, fase II, ER y prevención Migrañas.
Valnoctamide	Isómero de Valpromide, fase II.
Valroce mide (SPD-493)	Derivado de Ac. Valproico, fase II.
XP-13512	Pro-gabapentina, en estudio para piernas inquietas.
YKP3089	Componente con act. Antiepileptica, en fase I.

Un punto crucial está en reconocer precozmente a aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, que los hace un grupo de alto riesgo de presentar refractariedad. El inicio precoz de una terapia más agresiva, tiene implicancias en reducir significativamente las potenciales secuelas de una Epilepsia no controlada.

No hay que olvidar que la cirugía de la Epilepsia constituye una herramienta terapéutica segura y efectiva, ya que los beneficios para el paciente portador de una Epilepsia refractaria están bien establecidos, tanto al corto como al mediano plazo.

Numerosas nuevas alternativas terapéuticas están en desarrollo, las que sin duda permitirán un mejor control y reducir al mínimo el grupo de pacientes que evolucionarán hacia a la refractariedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schuele SU, Luders H. " Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives". *Lancet Neurol.* 2008; 7: 514-24.
2. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–120.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–60.
4. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, 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; 369:1000–15.
5. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.
6. Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 (suppl 3): 31–35.
7. Perucca E. Pharmacoresistance: how should it be defined? *CNS Drugs* 1998; 10: 171–79.
8. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431–36.
9. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *Neurology* 1996; 47: 68–76.
10. Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ* 2002; 324: 495–96.
11. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–700.
12. Duncan JS. Epilepsy surgery. *Clin Med* 2007; 7: 137–42.
13. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018–30.
14. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1938–40.
15. Spencer SS, Huh L. The evaluation of surgical outcome in epilepsy. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525–37.
16. Ferrier CH, Alarcon G, Engelsman J, et al. Relevance of residual histologic and electrocorticographic abnormalities for surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 363–71.
17. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41: 843–49.
18. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58: 525–32.
19. Yun CH, Lee SK, Lee SY, Kim KK, Jeong SW, Chung CK. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006; 47: 574–79.
20. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Luders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007; 130: 574–84.
21. Wyllie E. Catastrophic epilepsy in infants and children: identification of surgical candidates. *Epileptic Disord* 1999; 1: 261–64.
22. Gonzalez-Martinez JA, Gupta A, Kotagal P, et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005; 46: 1518–25.
23. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477–82.
24. FineSmith RB, Zampella E, Devinsky O. Vagal nerve stimulator: a new approach to medically refractory epilepsy. *N Engl J Med* 1999; 96: 37–40.

25. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 111–18.
26. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.
27. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731–35.
28. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–30.
29. Van Wagenen WP, Herren RY. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 740–59.
30. Narayanan JT, Watts R, Haddad N, Labar D, Li M, Filippi CG. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia*. 2002; 43:1509-1514.
31. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus Nerve Stimulation for partial seizures (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
32. Abubakr A, Wambacq I. Long-term outcome of vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience* 15 (2008) 127-129.
33. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007; 30: 555–67.
34. Hermann BP, Jones JE. Intractable epilepsy and patterns of psychiatric comorbidity. *Adv Neurol* 2006; 97: 367–74.
35. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 399–405.
36. Gilliam FG. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 129–33.
37. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17: 181–86.
38. Nilsen KE, Cock HR. Focal treatment for refractory epilepsy: hope for the future? *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 44: 141–53.
39. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 397–406.
40. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 346–54.
41. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Marquez I. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 228–32.
42. Motamedi GK, Lesser RP, Miglioretti DL, et al. Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. *Epilepsia* 2002;43: 836–46.
43. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 318–29.
44. Kossoff EH, Ritzl EK, Politsky JM, et al. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004; 45: 1560–67.
45. Regis J, Rey M, Bartolomei F, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004; 45: 504–15.
46. Regis J, Bartolomei F, de Toffol B, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000; 47: 1343–51.
47. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: metaanalysis. *J Child Neurol* 2006; 21: 193–98.
48. Neal EG, Chaffee H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500–505.
49. Pollard JR, French J. Antiepileptic drugs in development. *Lancet Neurol* 2006;5: 1064–67.
50. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol* 2007; 6: 793-804
51. Schulze-Bonhage A, Trippel M, Wagner K, et al. Outcome and predictors of interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy. *Neurology* 2008;71:277–282
52. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* - 6-MAY-2008; 70(19): 1658-63