

En términos prácticos y para efectos clínicos podemos considerar la epilepsia como una ‘disfunción neurológica episódica espontáneamente recurrente, producto de descargas neuronales hipersincrónicas patológicas’. Los síntomas y signos pueden ser muy variados e incluyen alteraciones de conciencia, fenómenos motores, sensitivos, visuales, auditivos, autonómicos emocionales, y tantos síntomas y signos como funciones tiene la corteza cerebral. La disfunción neurológica es espontáneamente recurrente, por lo que para el diagnóstico se requiere la presentación de más de un evento, y que dichos eventos no tengan un desencadenante inmediato reconocible. Este punto permite distinguir crisis únicas y crisis producidas por uso o privación de fármacos, privación de sueño, alteraciones metabólicas, etc., que no tienden a recurrir. El hecho que se deban a una actividad neuronal paroxística, hipersincrónica y patológica permite hacer el diagnóstico diferencial con otros eventos recurrentes de disfunción neurológica en los que se reconoce un mecanismo fisiopatológico distinto, como es el caso de síncope, crisis isquémicas transitorias, cataplexia, etc.

El único modo de certificar el carácter epiléptico de una crisis es el registro electroencefalográfico (EEG) del evento, hecho que en la práctica se obtiene por azar de forma muy inhabitual (con excepción de crisis de ausencia) o requiere de un esfuerzo mayor, como es la práctica de un monitoreo video electroencefalográfico. Por otro lado el EEG de rutina tiene una proporción importante de falsos negativos y un número bastante bajo de falsos positivos. De aquí que el diagnóstico de epilepsia sea fundamentalmente clínico y pueda ser confirmado con el EEG, el cual a su vez permite diferenciar epilepsias generalizadas de focales. El diagnóstico requerirá el uso de neuroimágenes cuando sea necesario.

Un elemento crítico para un buen diagnóstico de epilepsia es una anamnesis muy detallada, con especial énfasis en los síntomas y signos, su secuencia temporal, y testimonio de terceras personas, antecedentes neurológicos remotos que pueden ayudar a sospechar la enfermedad: historia neonatal, presencia o no de convulsiones febriles en la infancia, infecciones del sistema nervioso central, TEC, episodios vasculares cerebrales.

Independiente del tipo de síntoma o signo con que se manifieste la epilepsia, hay dos elementos centrales muy sensibles: los episodios son estereotipados y de breve duración, con la única excepción del status epiléptico. Algunas epilepsias refractarias, con focos múltiples e independientes pueden tener más de un tipo de crisis, pero son casos inhabituales y floridos, que en general no plantean dudas diagnósticas. La duración de casi todas las crisis epilépticas es breve (segundos a pocos minutos), y en un paciente en particular siempre la misma.

Hay dos tipos de hallazgos electroencefalográficos que pueden considerarse específicos de epilepsia: espigas o puntas en el período intercrítico y registro de un patrón reclutante ictal. Las primeras alteraciones no son patognomónicas pero se asocian a una probabilidad muy alta de ocurrencia de epilepsia clínica, mientras los episodios críticos electroclínicos propiamente documentan la existencia de enfermedad. En la práctica clínica habitual lo que más se obtiene son descargas interictales, y es lo que se busca en el EEG de rutina. La obtención de registros ictales es excepcional, con

para descargas epileptiformes interictales varía según la cantidad de EEG practicados, tiempo del registro, tipo de epilepsia, edad, presencia o no de sueño durante el registro, frecuencia de crisis, etc. Sólo un 30 a 50% de los pacientes epilépticos tendrá descargas con un solo EEG, positividad que aumenta al 80% con cuatro EEG. Por lo tanto menos de un 20% de los pacientes tendrá EEG repetidamente negativos. Incluso pacientes que tienen registro ictales positivos pueden tener registro interictales negativos. La negatividad persistente de los registros interictales por lo tanto no descarta el diagnóstico de epilepsia, sin embargo obliga a considerar otros diagnósticos. También se recomienda que después de un primer EEG normal y en pacientes con sospecha alta de epilepsia, se realice un EEG con electrodos temporales y esfenoideales bajo deprivación de sueño. Si con esto no se logran registrar eventos entonces está indicada la monitorización video-EEG (epilepsy).

Por otra parte el número de registro falsos positivos va de un 0.5 a un 2% dependiendo de la serie estudiada. El registro EEG provee de tres tipos de información: confirmación de la presencia de actividad eléctrica anormal, información acerca del tipo de convulsión, y la localización del foco epileptógeno. Debe realizarse después de 48 horas de ocurrida la convulsión, puesto que el registro interictal precoz puede mostrar hallazgos confudentes. Debe incluir registros en el sueño, bajo estimulación luminosa e hiperventilación, porque ciertos tipos de actividad paroxística ocurren con más frecuencia bajo esas circunstancias.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- a) **Monitorización Video-EEG:** Permite documentar el correlato electroclínico de las crisis. Habitualmente requiere practicarse por varios días con el paciente hospitalizado, lo que permite modificar fármacos, privar de sueño al paciente, etc., con el fin de evocar eventos clínicos. Se justifica fundamentalmente en dos situaciones: 1) en todo paciente con epilepsia refractaria a medicamentos, por la posibilidad de cirugía o la eventualidad no rara de error diagnóstico, que puede alcanzar hasta el 15-20% en este grupo de pacientes, y 2) ante dudas diagnósticas, ya que el registro crítico es la única forma de certificar la naturaleza epiléptica del evento.
- b) **Neuroimágenes:** La American Academy of Neurology recomienda practicar neuroimágenes en forma electiva a todo paciente que no se encuentre una causa de convulsión. Debiera practicarse neuroimágenes de urgencia en todo paciente con epilepsia focal nueva o con un nuevo déficit focal, con la sola excepción de las epilepsias focales benignas de la infancia, que no se asocia a lesiones estructurales (epilepsia focal criptogénica), con status mental persistentemente alterado, fiebre, trauma reciente, cefalea persistente, historia de cáncer o de tratamiento anticoagulante y pacientes con SIDA (epilepsy). El examen de elección es la resonancia nuclear magnética (RMI) de cerebro, aunque la TAC permite descartar lesiones mayores y está indicada como procedimiento diagnóstico en situación aguda. Hasta un 85% de las epilepsias focales tienen alteraciones en la RMI, la que debe orientarse en busca de anormalidades en las regiones hipocampales, puesto que la epilepsia del lóbulo temporal constituye la mayoría de las epilepsias focales y la

temporales. Es razonable practicar además RNM de cerebro a pacientes con epilepsias aparentemente generalizadas que se inician después de los 20 años, ya que es poco habitual, pero no imposible la aparición de epilepsias primariamente generalizadas a esa edad. Sin embargo dadas las limitaciones económicas existentes en nuestro medio, podría no practicarse RNM a pacientes con epilepsias focales que: a) tienen una etiología bien establecida (parálisis cerebral, TEC, AVE, infecciones del sistema nervioso central, etc.), b) presentan una evolución de años, en los que es improbable la presencia de una lesión expansiva progresiva y que, o tienen la enfermedad controlada con medicamentos o no son candidatos quirúrgicos por otros motivos.

CRISIS CONVULSIVAS QUE NO LLEGAN A SER EPILEPSIA: CRISIS REACTIVAS Y UNICAS

La actividad neuronal patológica que da origen a las crisis epilépticas puede producirse por múltiples causas, que pueden resumirse básicamente como excesiva actividad excitatoria (principalmente glutamatérgica o por cambios iónicos depolarizantes), o disminución de los mecanismos inhibitorios (principalmente GABA o cambios iónicos repolarizantes), cambios fisiopatológicos que pueden ser permanentes o transitorios. Si son permanentes condicionarán epilepsia, ya que habrá recurrencia de la crisis producto de una alteración estructural del sistema nervioso central (secuelas de un AVE, TEC, tumor, infección, etc.) o por una predisposición disfuncional genética (canalopatía). Puede ocurrir en cambio que estos cambios fisiopatológicos obedezcan a una situación transitoria, determinada por una alteración reversible inducida por un agente exógeno (drogas proconvulsivantes), o cambios en el medio interno (alteraciones metabólicas); se trata aquí de crisis reactivas, producto de un agente causal inmediato, generalmente enteramente reversible, que no recurrirán una vez corregido el factor causal. De un punto de vista semiológico no pueden distinguirse las crisis reactivas de la epilepsia, ya que ambas pueden ser primariamente generalizadas o de inicio focal, y será el conjunto con los antecedentes clínicos y de laboratorio lo que permitirá llegar a la conclusión respecto al origen de la crisis.

Las condiciones que pueden provocar crisis reactivas son:

1) *Alteraciones metabólicas:*

- a) Tanto la hipo como la hipernatremia pueden provocar convulsiones generalizadas, habitualmente en el contexto de una alteración de conciencia. Son más frecuentes en el contexto de la hiponatremia. Si la caída de la natremia es rápida pueden producirse convulsiones con niveles de 128 meq/lit, mientras que si es lenta suelen aparecer con niveles mucho más bajos.
- b) Un 5 a 10% de las hipoglicemias sintomáticas pueden acompañarse de convulsiones. Hasta un 25% de pacientes con hiperglicemia no cetósica presentan crisis convulsivas, frecuentemente focales motoras; en muchos casos suele ser la primera manifestación clínica y de hecho hay que sospecharla en todo status epiléptico focal motor en paciente mayor.

focales. La coexistencia con síntomas de tipo tetánico puede provocar una sintomatología abigarrada.

- d) Los pacientes portadores de insuficiencia renal pueden presentar convulsiones en el contexto de una encefalopatía que se manifestará como compromiso de conciencia y mioclonías multifocales. Pueden presentarse hasta en un tercio de los casos y pueden o no estar involucradas otras alteraciones como trastornos hidroelectrolíticos o uso de drogas con potencial proconvulsivante, que en pacientes urémicos pueden ver potenciado su efecto por reducción de la excreción o aumento de su fracción libre.

2) **Drogas:**

- a) **Antibióticos:** El principal mecanismo es un antagonismo gabaérgico, pre o postsináptico. La principal droga es la penicilina, principalmente en dosis altas y en los primeros días de administración, especialmente en pacientes con condiciones predisponentes, como insuficiencia renal, edad avanzada o condiciones que alteran la barrera hematoencefálica, (ej., infecciones del SNC). Las penicilinas sintéticas tienen un potencial epileptógeno mucho menor.

Las cefalosporinas, especialmente en administración intratecal, pueden provocar convulsiones en cualquier momento del tratamiento. La cefazolina es la que posee mayor potencial convulsivante.

El imipenem puede provocar convulsiones durante la primera semana de tratamiento en el 6% de los pacientes, lo que se ve potenciado en pacientes con insuficiencia renal o con patología infecciosa del SNC.

Las fluoroquinolonas pueden provocar convulsiones en el 0.5% de los pacientes, especialmente en aquellos con condiciones predisponentes.

La isoniacida puede provocar convulsiones con dosis muy altas, habitualmente usadas con fines suicidas. El metronidazol también puede producir convulsiones, aunque muy infrecuentemente y con dosis muy altas

- b) **Antidepresivos:** Todos los grupos de antidepresivos pueden producir convulsiones, especialmente los tricíclicos y la maprotilina. Aumenta el riesgo con dosis altas y con el antecedente de crisis previas o de familiares epilépticos.
- c) **Antipsicóticos:** Todos los agentes antipsicóticos pueden producir convulsiones, estimándose que hasta un 1% de los pacientes puede experimentarlas, siendo mayor el riesgo a mayor dosis y cuando existen condiciones predisponentes
- d) **Otros:** teofilina, aminofilina, ciclosporina, opioides, medios de contraste, cocaína y otros estimulantes, L-asparaginasa, etopósido, ifosfamida, cisplatino, e incluso bajo ciertas condiciones los anticonvulsivantes.

- 3) **Privación de alcohol o de drogas:** Hay que investigarlos en todo paciente que desarrolla progresivamente un cuadro de alteración de conciencia, con confusión y agitación, asociado a una convulsión (entre 6 horas y 7 días de suspendida la ingesta). La mitad de los pacientes alcohólicos que presentan una convulsión aislada progresará a un síndrome de privación completo. También llevan a convulsiones la brusca suspensión de benzodiazepinas y de anticonvulsivantes (en estos mismos se puede llegar al status convulsivo).(seminar)

4) **Infecciones del sistema nervioso central**

en un paciente con una lesión cerebral preexistente o demostrada al estudiar el episodio convulsivo. Si el factor proconvulsivante a corregir es muy relevante (hiponatremia grave), puede enfrentarse sólo como crisis reactiva. Si el factor causal es de menor importancia (alteración hidroelectrolítica menor, bajas dosis de medicamentos proconvulsivantes), corresponde evaluar el riesgo convulsivo que conlleva la lesión para definir si es necesario el uso de anticonvulsivantes.

CLASIFICACION DE LAS EPILEPSIAS

1. EPILEPSIAS GENERALIZADAS

Desde un inicio cursan con compromiso de conciencia.

a) **Ausencias**: La crisis comienza rápidamente, con un período inicial breve de desconexión del medio (10 segundos en promedio), y rápida recuperación; el tono muscular puede aumentar o disminuir, puede haber automatismos y pequeños movimientos clónicos. Puede ser precipitada por hiperventilación y la edad de presentación es entre los 3 y los 20 años.

b) **Crisis convulsivas generalizadas**

c) **Crisis mioclónicas**

d) **Crisis tónicas**

e) **Crisis atónicas**

2. EPILEPSIAS PARCIALES

a) **Crisis parcial simple**

b) **Crisis parcial compleja**

c) **Crisis parcial secundariamente generalizada**

Los elementos semiológicos que permiten definir una crisis como de origen focal son la aparición de aura y la presencia de síntomas y signos que orientan a disfunción focal. El aura corresponde a un síntoma estereotipado que precede en forma inmediata la ocurrencia de una crisis con alteración de conciencia (oscuridad o inconsciencia). El aura en realidad es una crisis en curso y puede tener varias evoluciones. Puede detenerse allí, correspondiendo entonces a una crisis parcial simple, o progresar a una fase compleja (desconexión del medio y amnesia del episodio) y eventualmente culminar en una generalización tónico clónica secundaria. Las auras pueden ser somatosensitivas, olfatorias, gustatorias, visuales, psíquicas, etc. (epilepsy)

Los signos de focalización ictal son múltiples y pueden ser motores (clonías, posturas distónicas focales), de lenguaje (disfasia), oculomotores (nistagmo, desviación lateral forzada de la mirada y la cabeza). Existen también síntomas deficitarios postictales, que también orientan a episodios de inicio focal y que incluyen hemiparesia o hemiplejía, afasia, paresia de mirada, amaurosis, e incluso somatoagnosias y otras agnosias.

La propagación de la crisis lleva a la aparición de síntomas según vaya comprometiendo distintas zonas. Así, una crisis originada en el lóbulo occipital puede

lóbulo frontal (propagación suprasilviana) o de desconexión y automatismos si pasa al lóbulo temporal (propagación infrasilviana). De ahí la importancia de hacer incapié en la secuencia temporal de los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síncope

El síncope es una pérdida de consciencia producto de una disminución global del flujo sanguíneo cerebral, debido a una excesiva estimulación vagal o a cardiopatías. En el primer caso hay un prodromo vegetativo claro y muchas veces también un desencadenante situacional. La inconsciencia es de segundos y con recuperación ad integrum. Hay síncope que terminan con fenómenos motores del tipo salvas mioclónicas o hipertonia. Las crisis atónicas que son el diagnóstico diferencial del síncope son por la demás bastante infrecuentes en adultos, y se dan en niños con daño estructural o retardo mental previo.

Crisis psicógenas

Cerca del 10% tiene además crisis epilépticas verdaderas. No hay en realidad un síntoma que permita afirmar categóricamente la naturaleza psicógena de la crisis. Orientan a crisis psicógenas la presencia de síntomas emocionales inmediatamente después del evento así como los movimientos alternantes de cabeza, curso prolongado (15 o más minutos) y el contenido cambiante. La epilepsia no puede tener fluctuaciones sintomáticas con desaparición y aparición de los síntomas en una misma crisis. Pese a todo esto muchas veces es necesario llegar a la videoelectroencefalografía. Los niveles de CPK o de prolactina pueden ayudar en el período postictal.

Crisis isquémicas transitorias

Rara vez presenta dudas diagnósticas. Sus síntomas son deficitarios y no síntomas positivos. No se asocian a pérdida u oscuridad de consciencia, suelen ser más largos y pueden variar algo en la sintomatología. Existen sin embargo episodios de afasia, hemianopsia y hemiparasia o hemiplejia ictales. La edad, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, y el antecedente de patología vascular previa orientan al diagnóstico.

Crisis de pánico

Trastornos del sueño

La cataplexia, con pérdida brusca del tono postural completa o incompleta en respuesta a un estímulo emocional plantea un diagnóstico diferencial con las crisis atónicas. Sin embargo no hay pérdida de consciencia y se asocia a otras manifestaciones de narcolepsia como hipersomnia, parálisis del sueño o alucinaciones hipnagógicas.

confundirse con crisis parciales motoras, sin embargo su asociación con insomnio o hipersomnia puede hacer el diagnóstico diferencial

Las parasomnias como el sonambulismo, las pesadillas y el trastorno conductual del sueño también son diagnóstico diferencial de epilepsia, y también pueden cursar con amnesia de lo ocurrido.

Amnesia global transitoria

Migraña con auras

Trastornos del movimiento

Las distonías agudas secundarias al uso de medicamentos como la metoclopramida o L-dopa pueden provocar crisis oculogiras y tortícolis hasta el opistótonos. Pueden reconocerse porque ceden después de dos a tres días y no hay compromiso de conciencia.(1-8)

EVALUACION DE LA PRIMERA CONVULSION

Diagnóstico diferencial entre convulsiones epilépticas y no epilépticas (fisiológicas y psicogénicas). El primer objetivo en la evaluación es identificar una causa médica corregible o una disfunción del sistema nervioso central. Esto determinará el riesgo de una recurrencia y la necesidad de usar drogas anticonvulsivantes.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Convulsiones epilépticas

El 50% de los casos no tiene una causa identificable (genéticamente determinada). En el resto se encuentran malformaciones cerebrales congénitas, errores congénitos del metabolismo, fiebre alta, tumores, AVE, infecciones del SNC, degeneración cerebral, reacciones a drogas y síndrome de privación, encefalomiелitis paraneoplásica.

Convulsiones no epilépticas

Hiper e hipotiroidismo, hipoglicemias, hiperglicemia no cetósica, hiper e hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, uremia, encefalopatía hipertensiva, porfiria aguda intermitente, enfermedad de Whipple, LES, anemia de células falciformes, hipoxia cerebral, acidosis metabólica profunda (salicilatos), fármacos .(9 seminar)

- a) Gatillantes: Principalmente en epilepsia; emociones, ejercicio intenso, luces, sonidos bajos, fiebre, período menstrual, falta de sueño. Presente en un pequeño porcentaje de epilépticos
- b) Auras (crisis parcial simple): Típicamente preceden a crisis epilépticas. Sin embargo hay crisis sin aura.
- c) Empeoramiento después del uso de anticonvulsivantes: porfiria.
- d) Crisis parciales complejas (parcial simple con ausencia, pérdida de conciencia o generalización secundaria): así son la mayoría de las crisis epilépticas en adultos, sin embargo no permiten diferenciar entre crisis convulsiva y no convulsiva.
- e) Crisis de ausencia se dan en epilepsia, especialmente de inicio antes de los cinco años en niños con retardo mental. Tanto ésta como las crisis generalizadas pueden darse en pacientes con crisis epilépticas y no epilépticas.
- f) Medicamentos: principalmente producen crisis primariamente generalizada
- g) Antecedentes de factores de riesgo para epilepsia, tal como, TEC, AVE, infección del SNC, enfermedad de Alzheimer, uso de alcohol o de drogas.
- h) Historia familiar positiva orienta a epilepsia, en especial las crisis de ausencia y mioclónicas.
- i) Examen físico y neurológico en búsqueda de signos que orienten a lesión cerebral o a causa tóxico-metabólica de convulsión.
- j) Exámenes de sangre: glucosa, calcio, magnesio, función renal y tóxicos, hemograma. Pruebas para porfiria si es necesario.
- k) Punción lumbar: en pacientes con sospecha de infección o con cáncer que se sabe metastiza a meninges. Sólo después de descartar lesión con efecto de masa cerebral.
- l) EEG: Puede diferenciar crisis parciales de generalizadas. Hay falsos negativos y falsos positivos (migraña), y puede estar alterado en convulsiones secundarias a fármacos. Un EEG alterado incrementa sustancialmente el riesgo de sufrir una segunda convulsión dentro de los próximos dos años.
- m) Neuroimágenes: en pacientes que no queda clara naturaleza fisiológica de la convulsión. Es mejor la RNM, sin embargo la TAC es muy útil en situaciones de urgencia, cuando no hay, o cuando la RNM está contraindicada.(10, 11 evaluation).

Un estudio desarrollado por King que incluyó a 300 pacientes demostró que con la clínica se puede llegar al diagnóstico del tipo de epilepsia (focal, generalizada) en el 47% de niños y adultos con convulsiones no explicadas. Con el EEG convencional y con privación de sueño, esta cifra sube al 77%, siendo más sensible el EEG precoz (<24 horas.) (51 vs 34%). La RNM mostró 38 lesiones epileptogénicas (17%), incluyendo 17 tumores, aumentando a 81% la sensibilidad diagnóstica. No hubo lesiones en aquellos con epilepsia generalizada confirmada por EEG. El 23% resultó tener epilepsia generalizada, mientras que el 58% epilepsia focal. 19% no pudo ser clasificado. La RMN con frecuencia mostró

epilepsia intratable del lóbulo temporal tienen esclerosis hipocampal. En pacientes con epilepsia de inicio reciente el principal hallazgo fue el tumor cerebral. La importancia de este estudio radica en las opciones terapéuticas a tomar dependiendo de cada tipo de epilepsia. (12 epileptology).

RECURRENCIA DESPUES DE UNA PRIMERA CONVULSIÓN

Hauser evaluó el riesgo de recurrencia de convulsión no provocada en 204 pacientes con epilepsia sin lesión aguda del SNC (71%) y en pacientes con antecedentes remotos de condiciones predisponentes para desarrollar convulsiones (TEC, AVE, infección del SNC y encefalopatía perinatal) (29%). Excluyó a pacientes con condiciones tóxico-metabólicas asociadas y a aquellos con patología aguda del SNC. El riesgo de una segunda convulsión no provocada a 5 años fue de 33%. De éstos el 73% tuvo una tercera convulsión, y de éstos el 76% una cuarta convulsión. La mayoría de las recurrencias se dieron dentro del primer año de ocurrida la primera convulsión, y se hicieron mucho menos frecuentes los años siguientes. El riesgo de una tercera convulsión fue mayor en pacientes con antecedente de condiciones predisponentes (87 vs 64%). Los pacientes con parálisis de Todd recurrieron más. (13 Risk of recurrence)

La epilepsia refractaria conlleva varias características, como por ejemplo convulsiones intratables, deterioro cognitivo, disfunción psicosocial, conducta dependiente, estilo de vida restringido, calidad de vida insatisfactoria y mortalidad aumentada. Cerca del 30% de los pacientes tienen epilepsia resistente a todas las intervenciones farmacológicas. Son pacientes tratados con múltiples drogas, que en combinación pueden producir sedación y trastornos conductuales. La presencia de convulsiones frecuentes, prolongadas y de status epiléptico se asocia a deterioro cognitivo.

TRATAMIENTO

Antes de revisar el tratamiento es recomendable considerar el mecanismo de acción de las drogas antiepilépticas (DAE).

Drogas que bloquean canales de sodio voltaje- dependientes

Disminuyen la activación neuronal, una vez que ha comenzado el potencial de acción, lo cual previene la potenciación posttetánica, que consiste en una gran respuesta de una neurona post sináptica a un potencial de acción aferente después de una exposición de alta frecuencia (tetánica). Las neuronas que experimentan una potenciación posttetánica, pueden ser responsables de la diseminación eléctrica anormal después de ser expuestas a estimulación rápida, repetitiva. Esta acción se puede correlacionar con la rápida diseminación de la actividad eléctrica de un foco circunscrito a otras áreas corticales. Sus principales representantes son la carbamazepina, la fenitoína, la lamotrigina y la oxcarbazepina.

El principal representante de este grupo es la etosuximida, que disminuye las corrientes de calcio en las neuronas talámicas, llevando a la neurona a un estado de hiperpolarización.

Drogas que afectan el metabolismo GABA

GABA (ácido gama aminobutírico) es un neurotransmisor que ejerce una inhibición postsináptica, ampliamente distribuido en el sistema nervioso central. El complejo de receptores GABA, tiene sitios de unión para GABA, benzodiazepinas y fenobarbital. El incremento del tono GABAérgico, se asocia a un efecto anticonvulsivante. Las drogas con actividad GABAérgica, son el fenobarbital, las benzodiazepinas, la tiagabina, la gabapentina y la vigabatrina.

Drogas con múltiples mecanismos de acción

El valproato bloquea los canales de sodio voltaje- dependientes, y parece aumentar la síntesis de GABA. También bloquea las corrientes de calcio.

El felbamato bloquea el receptor amino-acídico excitatorio de NMDA y aumenta la función GABA.

El topiramato bloquea los canales de sodio voltaje- dependientes, aumenta la actividad de GABA y antagoniza al receptor de glutamato- NMDA.

El objetivo del tratamiento es la ausencia de convulsiones, sin o con el mínimo de efectos adversos. Debe considerarse la tolerabilidad y efectos adversos a largo plazo al considerar la primera droga,. Si ésta es mal tolerada a dosis bajas o bien si falla en controlar la enfermedad, debe considerarse alguna alternativa. Si la droga escogida es bien tolerada y mejora, pero no elimina completamente las convulsiones, se debe intentar terapia de combinación. Debe considerarse la posibilidad de cirugía después del fracaso con dos drogas, ya sea como monoterapia o terapia asociada. Una vez que se logra abolir las convulsiones debe considerarse la tolerabilidad a largo plazo e investigar la presencia de efectos adversos como trastornos del sueño, del ánimo, de las relaciones interpersonales y de la eficiencia en el trabajo. Además debe intentarse incrementar la dosis hasta el límite de la tolerabilidad (staged).El tipo de epilepsia determina el tipo de tratamiento, sin embargo el tratamiento debe ser también personalizado, considerando factores como dosis, frecuencia de la dosis, costo y efectos adversos. Por ejemplo, si un paciente requiere una carga de droga antiepiléptica (DAE), se puede dar fenitoína oral o fosfenitoína IM. No se puede alcanzar dosis de carga con carbamazepina ni con ácido valproico oral, si bien sí se pueden alcanzar con valproato IV.

Más del 30% de los pacientes continúa con convulsiones a pesar del tratamiento farmacológico. Las epilepsias generalizadas en general se controlan más que las epilepsias locales.

El 60 a 70% de los pacientes con reciente diagnóstico de epilepsia entra en remisión prolongada, la mayoría con monoterapia.

Para las epilepsias convulsivas primariamente generalizadas, la fenitoína y el valproato ofrecen el mejor control. Si estos fármacos fallan puede usarse la

pueden producir reacciones idiosincráticas potencialmente graves.

Para las crisis de ausencia no convulsivas el valproato y la etosuximida son una opción adecuada. La etosuximida tiene menos efectos adversos. Dado que la etosuximida es ineficaz en controlar crisis convulsivas, se prefiere el uso de valproato en crisis mixtas.

En crisis parciales la elección son la fenitoína, la carbamazepina y la oxcarbazepina, si bien todas las DAE, con excepción de la etosuximida sirven en este tipo de crisis. En ciertas circunstancias pueden usarse como terapia inicial la lamotrigina, el valproato o la gabapentina. La gabapentina no causa interacciones medicamentosas y no se ha reportado reacciones idiosincráticas serias.

En caso de pobre respuesta a la primera droga usada, se debe intentar monoterapia con otra DAE. Si hay falla con dos monoterapias el paciente debe ser reevaluado con EEG para confirmar el diagnóstico y descartar la presencia de un nuevo desorden. Además se puede repetir la RMI en busca de lesiones que puedan ser intervenidas, ya que es común la presencia de éstas en pacientes con epilepsia refractaria. En caso de usar terapia asociada no está claro que combinación es la más conveniente. Nuevos agentes como la gabapentina y la vigabatrina parecen no tener interacciones con otras DAE.

Brodie demostró después de 5 años de seguimiento que el éxito de una 1^ª monoterapia es de 47%. Con una 2^a monoterapia un 13% adicional responde. Con una 3^a monoterapia el 1% responde, y con terapia asociada un 3% adicional responde. De ahí que el fracaso a la primera droga sea casi sinónimo de refractariedad. En este caso replantearse el diagnóstico de epilepsia y del síndrome en particular, considerar adherencia al tratamiento, consumo de alcohol y de drogas. Sin embargo en términos prácticos se habla de refractariedad después del fracaso a una segunda droga como monoterapia. En este caso ofrecer alguna DAE con un modo distinto de acción o considerar la presencia de lesiones de resorte quirúrgico como la esclerosis temporal mesial. En caso de no existir lesiones quirúrgicas considerar el uso de terapia asociada. Cuando es necesario incluir una segunda droga, ya sea por falta de control o por toxicidad, se mantiene la primera droga hasta que se administre la dosis completa de la segunda. (14 staged)

Es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos de las DAE, sin embargo si el paciente tiene niveles plasmáticos en el límite alto, no tiene efectos adversos, y persiste con convulsiones, puede aumentarse la dosis en forma cuidadosa. Por otro lado hay pacientes que experimentan toxicidad incluso con niveles plasmáticos dentro de rango normal. Una mención especial merece la fenitoína. Dado que tiene farmacocinética de orden cero, cuando el nivel plasmático es mayor de 10 ug/ul un incremento en la dosis resulta en un aumento desproporcionado del nivel plasmático, lo que puede aumentar la toxicidad. Por otro lado una disminución de la dosis puede resultar en fracaso de tratamiento. Para evitar esto debe disminuirse la dosis de fenitoína en sólo 30 a 50 mg por día cuando los niveles plasmáticos superan los 10 ug/ml.

La toxicidad de las DAE está dada básicamente por sedación, mareos, ataxia y náuseas. Puede manejarse disminuyéndose la dosis en un 25 a 50%, y después de

reacciones cutáneas, que pueden llegar incluso a un síndrome de Stevens Johnsons. Mientras se retira la droga causal puede darse gabapentina, valproato o levetiracetam que raramente producen rash. A largo plazo los efectos neurotóxicos (trastornos cognitivos y conductuales) son frecuentes. Si las crisis están completamente controladas puede reducirse la dosis de DAE. Si no lo están, entonces debe considerarse el uso de otra DAE.

Después de dos años de tratamiento antiepiléptico y sin crisis, puede intentarse suspender la terapia. El riesgo de recurrencia es de 25% en pacientes sin factor de riesgo y de 50% en pacientes con factores de riesgo. El 80% de las recurrencias ocurre dentro de los primeros 4 meses, y el 90% dentro del primer año. De ahí que manejar y otras actividades peligrosas estén prohibidas dentro de los primeros 4 meses de suspensión de la terapia. Los factores que incluyen un alto riesgo de recurrencia son la presencia de lesiones estructurales, anomalías en el EEG, inicio en la adolescencia, alteraciones neurológicas, y epilepsia grave (convulsiones frecuentes o que requieren más de una droga para controlarse). Por lo tanto antes de discontinuar la terapia debe considerarse en conjunto con el paciente los siguientes factores: riesgo de recurrencia, consecuencias probables de la recurrencia, y las ventajas de seguir con el tratamiento. La suspensión del tratamiento debe ser gradual, y debe hacerse disminuyendo la dosis en un 25% cada 2 a 4 semanas. El retiro rápido de benzodiazepinas y barbitúricos produce con mayor frecuencia convulsiones.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN LA MUJER

El número de crisis epilépticas no aumenta con el embarazo en mujeres sin privación de sueño que se adhieren bien a la terapia. Tampoco aumenta el riesgo de convulsiones con el trabajo de parto. Sin embargo hay evidencias de un mayor número de complicaciones en mujeres epilépticas que ingieren DAE durante el embarazo, tales como preeclampsia, metrorragia, y parto prematuro.

Más del 90% de las mujeres epilépticas, tienen embarazos normales, y la mayoría tiene recién nacidos sanos. Sin embargo, la tasa de muerte neonatal y perinatal es 3 veces mayor, y los neonatos tienen un mayor riesgo de bajo peso de nacimiento, prematuridad y menor puntaje de Apgar. Varios estudios sugieren que la epilepsia materna es un factor de riesgo de menor inteligencia en la niñez (2 epilepsy IP). Si una paciente ha estado libre de convulsiones por al menos 6 meses, podría disminuir y eliminar la DAE. Si no se puede eliminar la DAE, se debe usar la menor dosis necesaria para controlar las convulsiones.

El tratamiento antiepiléptico debe considerar aspectos como los planes de embarazo, el embarazo y la lactancia. En cuanto a la anticoncepción oral debe usarse DAE que no induzcan el sistema de la citocromo P450, tales como la gabapentina, lamotrigina y el valproato. Además debe hacerse énfasis en la adherencia y control frecuente, el riesgo de muerte y peor pronóstico fetal, así como los riesgos que incluye la cuidansa de un hijo (privación de sueño). Para mujeres en las que las drogas son absolutamente necesarias debe usarse aquella que mejor controle la

asociación a defectos del tubo neural. Del resto de las drogas no hay información que sugiera diferencias entre ellas con respecto a teratogenicidad o riesgos de resultados adversos. Muchas de estas drogas, se asocian a dismorfismos, tales como, hipoplasia de las uñas y de las falanges distales, hipertelorismo, “facie anticonvulsivante” (puente nasal ancho o deprimido, nariz pequeña con fosas nasales antevertidas, labio superior grande e hipoplasia maxilar), espina bífida y anécefalia, de ahí que algunos autores recomienden la medición sérica o por amniocentesis de los niveles de alfa-feto proteína entre las 16 y 18 semanas, que muestran buena sensibilidad para detectar las últimas dos malformaciones. También se recomienda una ultrasonografía entre las 18 y las 20 semanas(47 y 27 e y p). Un estudio reciente publicado por Holmes, y que incluyó 128.049 mujeres embarazadas, demostró que la incidencia de embriopatía anticonvulsivante (malformaciones mayores, microcefalia, retardo de crecimiento, hipoplasia mediofacial y de falanges) era de un 20.6% en neonatos expuestos a una droga anticonvulsivante, 28.0% en expuestos a dos DAE y 8.5% en neonatos hijos de madres no epilépticas y no expuestos a DAE. La incidencia en hijos de madres epilépticas no expuestas a DAE fue similar a la del grupo control. La mayoría de las malformaciones son las mismas que se ven en hijos de madres no expuestas a DAE, salvo la hipoplasia de uñas y la rigidez de articulaciones que es más frecuente en niños expuestos a fenitoína con o sin fenobarbital, y la espina bífida lumbosacra que es más frecuente en niños expuestos a carbamazepina y ácido valproico. Los niños expuestos a carbamazepina no tienen mayor incidencia de hipoplasia mediofacial ni de falanges, lo cual es importante, ya que la hipoplasia mediofacial asociada con hipoplasia de los huesos faciales puede ser un marcador de disfunción cognitiva. La incidencia de malformaciones también fue mayor entre los hijos de madres usuarias de DAE por otra causa no epiléptica (trastorno del ánimo, migraña, dolores).(15 The teratogenicity)

Hay poca información acerca de los riesgos fetales de las nuevas drogas antiepilépticas (lamotrigina, gabapentina, felbanato, topiramato). La mejor DAE debe establecerse previo al embarazo, e idear esquemas orientados a disminuir la exposición fetal de la droga, como disminuir la dosis y aumentar la frecuencia, o prescribir presentaciones de liberación prolongada. Dado que no hay acuerdo sobre que DAE es la menos teratogénica, debe usarse aquella que detenga las convulsiones. La droga deberá administrarse a la menor dosis y a los menores niveles plasmáticos útiles (14 e y p). Debe medirse niveles plasmáticos libres de la DAE antes del embarazo, cada tres meses durante éste y hasta 2 a 6 semanas posparto.

Dado que la suplementación de ácido fólico durante el embarazo disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en el recién nacido, y que el uso de DAE se asocia a déficit de ácido fólico, debe suplementarse 0.8 a 1 mg/día a toda mujer usuaria de DAE que se embaraza. Pacientes que tengan antecedentes familiares de defectos del RN o personales de defecto del tubo neural, así como las usuarias de valproato o carbamazepina deben recibir dosis de 4 mg/día.

Se recomienda el uso de vitamina K 10 mg/día el último mes del embarazo por el impacto que tendría en disminuir las proteínas inducidas por ausencia de vitamina K que son marcadoras de coagulopatía en el RN que llega al 7% en algunas series.

cesárea electiva está justificada en mujeres con convulsiones frecuentes durante el tercer trimestre, o con historia de status epiléptico durante situaciones de stress importante.

Las convulsiones durante el trabajo de parto, deben manejarse rápidamente con benzodiazepinas intravenosas, siendo el lorazepam, la droga de elección. La fenitoína intravenosa también es efectiva y tiene mayor duración de acción. Después del parto, drogas como el fenobarbital y las benzodiazepinas pueden permanecer en el plasma neonatal por varios días, lo cual puede producir sedación y síndrome de privación en el recién nacido.

La lactancia está plenamente recomendada, dados todos los beneficios que ofrece y los pocos riesgos con el uso de DAE. Sin embargo, hay que estar atento a la presencia de irritabilidad, pobre alimentación o ganancia ponderal, lo que se ve principalmente con el fenobarbital y las benzodiazepinas.

EPILEPSIAS EN EL ADULTO MAYOR

Aproximadamente el 25% de las nuevas epilepsias se desarrollan en adultos mayores. La mayoría de las convulsiones son de inicio parcial, con o sin generalización secundaria. Del 10 al 30% de los pacientes mayores, se presentan con status epiléptico tónico clónico. La enfermedad cerebro vascular de vasos pequeños y grandes es el principal factor patológico subyacente, siendo responsable de más de un tercio de los status epilépticos en la edad adulta. Las convulsiones se asocian principalmente a grandes hemorragias o infartos con compromiso cortical. Las convulsiones precoces, en estos casos, definidas como aquellas iniciadas en el 1° mes del evento, se asocian a una mayor mortalidad y desarrollo de epilepsia crónica. La hemorragia subaracnoidea, condiciona a convulsiones dentro de las primeras horas del sangrado.

Las demencias de origen no vascular, también se asocian a convulsiones. La enfermedad de Alzheimer's frecuentemente se asocia a epilepsia. La asociación es menos clara con la enfermedad de Pick y de Creutzfeldt-Jakob.

Los tumores que con mayor frecuencia producen convulsiones son los gliomas, meningiomas y las metástasis.

Los pacientes mayores tienen mayor predisposición a desarrollar epilepsias postraumáticas que los niños. El hematoma subdural es una causa infrecuente, pero potencialmente remediable de epilepsia. No hay que dejar de considerar las convulsiones asociadas al uso de drogas o suspensión de alcohol, así como las inducidas por medicamentos.

El diagnóstico diferencial de epilepsia en este grupo etáreo, incluye el ya señalado. Especial mención requieren los accidentes isquémicos transitorios y la amnesia global transitoria, así como el temblor de extremidades, producido por la isquemia basilar o carotídea. En el 80% de los casos la RMI detecta anormalidades, tales como infartos, tumores y malformaciones vasculares. El EEG es menos específico y sensible que las neuroimágenes, ya que entre el 12 y 38% de los individuos sanos, desarrollan

interictales normales.

Los adultos mayores con una primera convulsión y sin una causa identificable, deben ser sometidos a estudios electrocardiográficos, ultrasonografía de las arterias basilar y carótida, medición de presión arterial ortostática y análisis bioquímico y hematológico, y un estudio de función tiroidea si es necesario.

No está claro si deben tratarse después de la primera convulsión o después de la segunda como en jóvenes.

El riesgo de recurrencia en ancianos es casi el doble que en jóvenes, y el riesgo de morbilidad asociado a la convulsión es mayor, dado el grado de osteoporosis y de debilidad. Además la edad tiende a prolongar el estado postictal. De ahí que se tenga un umbral más bajo para usar DAE en ancianos que en jóvenes.

La farmacocinética de las DAE, difiere de los pacientes jóvenes, debido a un cambio en el volumen de distribución, menor unión a proteínas, metabolismo hepático disminuido, y menor eliminación renal. De ahí que las DAE puedan producir efectos neurotóxicos o deterioro cognitivo. Producen con mayor frecuencia reacciones ideosincráticas, y son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis.

La DAE ideal en este grupo es aquella con toma única o dos veces al día, de bajo costo, con mínimos efectos adversos e interacciones, poca unión a proteínas, farmacocinética lineal, y disponible en formulación parenteral. La gabapentina cumple con estos requisitos, se utiliza de dos a tres veces al día dependiendo de la función renal, sin embargo no está disponible para administración parenteral. La lamotrigina tiene una eficacia similar y es mejor tolerado que la carbamazepina en pacientes mayores. Su eliminación no se altera por la función renal y no induce enzimas hepáticas, produciendo menores interacciones que la carbamazepina y la fenitoína. Tiene un perfil similar a la gabapentina, y no produce deterioro cognitivo. Se usa entre una a dos veces al día, sin embargo, es más cara y causa reacciones cutáneas en el 10% de los pacientes.

La fenitoína si bien es extensamente usada puede causar reacciones alérgicas y toxicidad de órganos, tiene múltiples interacciones con otras drogas y tiene cinética de orden cero.

La carbamazepina es eficaz y tiene cinética lineal después de la autoinducción, sin embargo tiene serios efectos adversos neurológicos, gastrointestinales, cutáneos, etc. El valproato es efectivo, sin embargo tiene cinética de orden cero y puede causar hepatotoxicidad, pancreatitis y trombocitopenia.

El fenobarbital está disponible en presentación parenteral, sin embargo tiene muchas interacciones farmacológicas y puede causar sedación y trastornos cognitivos y conductuales.

Las principales drogas recomendadas son la lamotrigina (25 mg/día por 2 semanas, 25 mg 2 veces al día por 2 semanas, y 50 mg 2 veces al día a permanencia). La segunda opción es el valproato (500 mg/día por 2 semanas, 500 mg 2 veces al día a permanencia). Algunos pacientes sólo se controlan con 500 mg de valproato al día. La tercera opción, es la carbamazepina, partiendo con 100 mg/día para llegar a 200 mg 2 veces al día. Si se requiere terapia asociada, se recomienda el

Es infrecuente el manejo quirúrgico, dado que la lesión es rara vez resecable, y las condiciones basales del paciente habitualmente no son las mejores. (16 Epilepsy in elderly).

CONVULSIONES BAJO TRATAMIENTO

Sospechar mala adherencia, infección, DAE insuficiente o inapropiado. Hospitalizar y utilizar DAE IM como la fosfenitoína, que en el plazo de media a dos horas puede restituir los niveles normales de fenitoína. (17 Consensus St)

STATUS CONVULSIVO

Está definido por la presencia de una convulsión mayor de 5 minutos de duración o dos o más convulsiones de menor duración, entre las cuales no hay completa recuperación de conciencia. Se clasifica en parcial simple, parcial complejo, tónico clónico generalizado, ausencia, y mioclónico. Las manifestaciones clínicas pueden ser floridas o bien pasar desapercibidas. Puede haber sólo pequeños movimientos de la cara, manos, pies o nistagmo. Muchos pacientes, especialmente comatosos tienen actividad motora repetitiva inaparente, y la detección de la convulsión requiere de estudios EEG. Incluso los pacientes con actividad epiléptica al EEG, pero sin actividad motora tienen riesgo de daño del sistema nervioso central. El status epiléptico mioclónico se ve en pacientes con alteraciones metabólicas graves o sometidos a anoxia prolongada, y puede ser gatillado por estímulos externos tal como la ventilación mecánica.

La mortalidad global de pacientes con status epiléptico en adultos es de 20%, y pacientes que debutan con status epiléptico tienen mayor riesgo de episodios futuros y de desarrollar epilepsia crónica. El pronóstico también es peor en pacientes con status de larga duración y en aquellos que tienen trastornos fisiológicos graves. Sin embargo el principal factor que incide en el pronóstico es la causa.

Es útil clasificar las causas en agudas y crónicas, ya que hay diferencias en el manejo, respuesta al tratamiento y pronóstico. Los procesos agudos incluyen trastornos metabólicos (electrolitos, falla renal y sepsis), infección del SNC, AVE, trauma, drogas e hipoxia. Las convulsiones asociadas a estas causas son difíciles de manejar y tienen mayor mortalidad, especialmente las mioclónicas, las asociadas a hipoxia, y las que se desarrollan en pacientes mayores. Los procesos crónicos incluyen epilepsia previa con abandono de tratamiento, alcoholismo crónico, privación de alcohol o de drogas, trauma, tumores, y AVE antiguos. Estos pacientes responden mejor a tratamiento.

El status convulsivo de más de 30 a 45 minutos de duración puede causar injuria cerebral, especialmente en estructuras límbicas. Este daño es consecuencia parcialmente de una excito-toxicidad mediada por glutamato, y no parece deberse primariamente a una excesiva demanda metabólica. La sobreposición de hipertermia, hipoxia o hipotensión exacerba la injuria neuronal en modelos animales.

Como toda emergencia en medicina se inicia con el ABC de la reanimación. Si hay evidencias clínicas o de laboratorio de compromiso respiratorio se debe proceder a la intubación naso u orotraqueal. Se debe administrar oxígeno al 100%. Si se requiere de bloqueo neuromuscular para facilitar la intubación, debe ocuparse bloqueadores de corta acción como el vecuronio en dosis de 0.1 mg/Kg de peso. El 28 a 79% de los pacientes desarrollan hipertermia durante la convulsión, la cual debe ser manejada agresivamente con medidas físicas. Se recomienda la monitorización EEG en pacientes con bloqueo neuromuscular prolongado, pacientes que persisten inconscientes después de la fase inicial del tratamiento anticonvulsivante, y en aquellos que requieren terapia prolongada por status epiléptico refractario. Debe medirse glucosa sanguínea y administrar 100 mg de tiamina y 50 ml de dextrosa al 50%.

La droga a elección debe ser fácil de administrar, de acción rápida y prolongada, y con poca depresión cardiorrespiratoria y del nivel de conciencia. Las benzodiazepinas y los barbitúricos deprimen la conciencia y el impulso respiratorio en una forma dosis dependiente, la fenitoína y la fosfenitoína producen hipotensión y arritmias cardíacas. Los límites en la velocidad de infusión retrasan el máximo efecto antiepiléptico de la fenitoína, fosfenitoína y el fenobarbital. Mientras mayor es la duración del status, menor es la respuesta a la terapia. Una revisión realizada en San Francisco demostró que el 80% de los status manejados dentro de los primeros 30 minutos, se detienen con terapia de primera línea (usualmente diazepam seguido de fenitoína), en tanto que sólo el 40% de los status tratados después de dos horas o más de iniciado el episodio se detienen.

Un esquema de tratamiento relativamente aceptado consiste en iniciar con lorazepam (0.1 mg/Kg IV a 2 mg/min). Si la convulsión cede y la causa es rápidamente controlada puede no usarse más drogas. De lo contrario se debe administrar fenitoína (20 mg/Kg IV a 50 mg/min) o fosfenitoína (20 mg/Kg de equivalentes de fenitoína IV a 150 mg/min). Si continúa la convulsión administrar 5-10 mg/Kg de fenitoína o de equivalentes de fenitoína. Si persiste la convulsión hay que proceder a la anestesia con midazolam (0.2 mg/Kg IV lento y 0.75-10 ug/Kg/min de mantención) o propofol [si el paciente está en una UTI, tiene graves trastornos sistémicos (ej., hipertermia) o si la convulsión lleva más de 60 a 90 minutos]. Otra opción es administrar fenobarbital (20 mg/Kg IV a 50-75 mg/min) seguido de un refuerzo del 25 a 50% de la dosis si la convulsión persiste. Si a pesar de esto continúa la actividad convulsiva debe usarse midazolam o propofol.

La elección de lorazepam como droga inicial se debe a su rápida y prolongada acción, y sólo supera en efectividad en status generalizado a la fenitoína cuando se administra después de 20 minutos de iniciada la convulsión. El lorazepam incrementa el tono GABAérgico y su ventaja sobre el diazepam es la duración de la acción (12 a 24 horas versus 15 a 30 minutos).

Otras terapias en estudio son el ácido valproico IV, la lidocaína, el paraldehído y el clorometiazol. Todos tienen toxicidad importante y casi no ofrecen ventaja sobre la terapia convencional (18 Status).

AVANCES EN CIRUGIA RESECTIVA

Aproximadamente el 20% de los pacientes epilépticos son refractarios al manejo médico. La cirugía puede controlar la enfermedad en la mayoría de ellos, así como en pacientes con epilepsia relativamente controlada, pero con convulsiones graves, y en pacientes candidatos a cirugía en que el tratamiento médico tenga consecuencias psicosociales irreversibles dado lo prolongado de la enfermedad.

La localización del foco epileptógeno debe realizarse al menos por RMI y estudios EEG. A veces se requiere de varios días de monitorización video-EEG para su localización.

La RMI ha permitido avanzar notablemente en el manejo quirúrgico de la epilepsia. Permite la identificación no invasiva de áreas de función neurológica anormal, particularmente las estructuras temporales mesiales (hipocampo, amígdala, y giro parahipocampal). La esclerosis temporal mesial es la causa más frecuente de epilepsia focal refractaria a tratamiento médico que responde a cirugía. Otras son tumores, angioma cavernoso y contusiones traumáticas. La callosectomía está indicada en pacientes que tienen drop attack como principal convulsión.

En pacientes con epilepsia lesional refractaria a tratamiento médico, la resección del foco epileptógeno elimina las convulsiones en aproximadamente el 70% de los pacientes, y produce disminución importante en la frecuencia de las convulsiones en otro 10%.

Un estudio canadiense demostró que la lobectomía temporal anterior es una terapia segura y efectiva en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, la mayoría de los cuales tiene esclerosis temporal mesial.

Los resultados de la cirugía en epilepsia extratemporal no lesional son menos favorables.

Las complicaciones de la cirugía son infrecuentes. La cirugía resectiva localizada se asocia a un 5% de déficit focal, habitualmente transitorio, que se resuelve en el plazo de meses. La resección del lóbulo temporal mesial se asocia con defectos del cuadrante superior contralateral del campo visual, evidenciable por campimetría, pero habitualmente no detectable por el paciente. La resección del hipocampo no conlleva trastornos de la memoria, incluso la mejora en pacientes con compromiso previo. Sin embargo la lobectomía anteromesial temporal del hemisferio dominante en pacientes con memoria conservada, puede producir trastornos de la memoria verbal.

En pacientes con un foco epileptógeno bien definido, en quienes la cirugía está contraindicada, puede usarse técnicas radioquirúrgicas. Estas consisten en el aporte de radiación focalizada mediante técnicas de estereotaxia y se han usado ampliamente en el tratamiento de tumores y lesiones vasculares. Un estudio preliminar no controlado muestra resultados similares en el tratamiento de la esclerosis temporal mesial con cirugía estándar y con radiocirugía. Dos estudios recientes sugieren que pacientes con lesiones visibles en RMI y pacientes con falla a dos drogas antiepilépticas tienen pocas probabilidades de remitir con tratamiento médico y debieran evaluarse para cirugía.

Sin embargo aún es una técnica experimental y los resultados son similares a los obtenidos con nuevas DAE.

Otra alternativa es el implante de dispositivos que liberan DAE directamente al foco epileptógeno, de modo de lograr mayores concentraciones locales con menos efectos sistémicos, Esta alternativa está en pleno desarrollo e investigación. (19 Surgery)

NUEVAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

En los últimos años, tres nuevas DAE han sido aprobadas para su uso en los Estados Unidos en adultos con convulsiones parciales solas, o secundariamente generalizadas. Estas son: la Gabapentina, la lamotrigina, y el felbamato. El mecanismo de acción de la gabapentina es desconocido, aunque se sabe que inhibe canales de sodio dependientes de voltaje que pueden incrementar la liberación o acciones del ácido gamma- aminobutírico.

El resultado combinado de tres estudios randomizados, doble ciego, demuestra que el 26% de los pacientes que reciben 1.800 mg de gabapentina al día, reducen en 50% o más, el número de convulsiones parciales, y el 54% reduce a la mitad el número de convulsiones generalizadas. Su dosis debe ajustarse según función renal y es efectivamente eliminada por la diálisis. La concentración sérica efectiva y no tóxica va de 2 a 20 ug/ml.

La gabapentina tiene pocos efectos adversos, pero puede causar somnolencia, fatiga, ataxia, mareo e intolerancia gastrointestinal. No tiene interacciones farmacocinéticas con otras DAE, por lo tanto, es útil en pacientes que están tomando otras medicaciones, especialmente en ancianos.

La lamotrigina también inhibe canales de sodio. Una dosis de 200 a 500 mg de lamotrigina al día, ha mostrado ser más eficiente que placebo en pacientes con convulsiones parciales intratables; 70% de los pacientes disminuyó las convulsiones y el 27%, lo hizo al menos a la mitad. Estudios europeos muestran que esta droga es efectiva en pacientes con convulsiones parciales o generalizadas. Hay un reporte que demuestra su éxito en tratar status epilépticos (18, 20 newdrugs, status).

Un estudio reciente de Brodie, comparó la efectividad de la carbamazepina y la lamotrigina en 260 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia parcial o tónico clónica generalizada, y demostró que las 2 drogas tienen eficacia similar, sin embargo la lamotrigina es mejor tolerada.

Algunos pacientes sufren de dolores de cabeza y náuseas, vómitos, mareos, diplopia y ataxia. En dosis altas, produce temblor. El 5% de los adultos desarrolla un rash que, en algunos pacientes desaparece a pesar de continuar la terapia. Sin embargo, pueden haber reacciones cutáneas mayores, como el síndrome de Stevens-Johnson. La administración de ácido valproico en forma concomitante, aumenta el riesgo de reacciones cutáneas.

Las drogas que inducen las enzimas hepáticas de metabolismo de drogas (fenobarbital, fenitoína y carbamazepina), disminuyen a la mitad la vida media de la lamotrigina.

concluyó que la gabapentina y la lamotrigina producen menos trastornos cognitivos que la carbamazepina. Gillman et al y Steiner et al demostraron que los pacientes preferían la lamotrigina sobre la fenitoína o la carbamazepina cuando se usan como monoterapia.(21 evolving)

El felbamato es una nueva droga con un alto techo terapéutico. Su mecanismo de acción es sobre las corrientes de sodio, bloquea los receptores de NMDA, y aumenta las acciones inhibitorias del ácido gamma aminobutírico. Ha demostrado ser efectivo en prevenir la recurrencia de convulsiones después de la suspensión de otros DAE durante la evaluación para cirugía. Las dosis iniciales son de 400 mg, dos a tres veces al día, y la dosis de mantención va de 1.800 a 4.800 mg por día. El felbamato es mínimamente metabolizado y la mayor parte se elimina por la orina. Sus principales efectos adversos son la anemia aplásica, con una incidencia de 3,2 por 10.000 pacientes tratados, y hepatotoxicidad en 1,9 por cada 10.000 pacientes tratados. La FDA recomienda el uso de felbamato sólo en pacientes con epilepsia refractaria a otras drogas, considerando los riesgos y beneficios. También recomienda la medición semanal o bisemanal de recuento hematológico y de pruebas de función hepáticas.

El felbamato interactúa con otras drogas antiepilépticas. Así, si el paciente está recibiendo fenitoína, carbamazepina, o ácido valproico, debe reducir su dosis entre un 20 a 33%. Por otro lado, la fenitoína y la carbamazepina pueden aumentar la eliminación de felbamato (20 Drug therapy).

REFERENCIAS

1. BARNETT H., MOHR J., STEIN B., YATSI F. STROKE: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT. CHURCHILL AND LIVINGSTON, PHILADELPHIA, 1998.
2. FURLAN A. "EPILEPSY RELATED TO STROKE", EN EPILEPTIC SEIZURES, LÜDERS H, NOACHTAR S., EDS. CHURCHILL LIVINGSTON, PHILADELPHIA, 2000, PP. 735-737.
3. GILMORE R. SEIZURES ASSOCIATED WITH NONNEUROLOGICAL MEDICAL CONDITIONS, EN "THE TREATMENT OF EPILEPSY", WYLLIE E., ED., PHILADELPHIA, LEA AND FEBIGER, 1993, PP. 667-677.
4. GLANTZ M. ET AL. PRACTICE PARAMETERS: ANTICONVULSANT PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED BRAIN TUMORS. NEUROLOGY 54: 1886-1893, 2000.
5. JAIN K. DRUG-INDUCED SEIZURES, EN NEUROBASE THIRD EDITION 1999, ARBOR PUBLISHING CORP. (LIBRO ELECTRÓNICO).
6. LEVY R., MATTSON R., MELDRUM B. ANTIEPILEPTIC DRUGS. RAVEN PRESS, NEW YORK, 1995.
7. SCHACHTER S. IATROGENIC DISORDERS. NEUROLOGICAL CLINICS, 16: 157-170, 1998.
8. WALLACE K. ANTIBIOTIC-INDUCED CONVULSIONS. CRITICAL CARE CLINICS 13: 741-742, 1997.
9. DELANTY N., VAUGHAN CJ., FRENCH JA. MEDICAL CAUSES OF SEIZURES. LANCET 1998; 352:383-90.
10. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. PROPOSAL FOR REVISED CLASSIFICATION OF EPILEPSIES AND EPILEPTIC SYNDROMES. EPILEPSIA 1989; 30: 389.

OF THE ELECTROENCEPHALOGRAM IN ADULT PATIENTS WITH UNTREATED IDIOPATHIC FIRST SEIZURES. ARCH NEUROL 1992; 49: 231.

12. KING MA., NEWTON MR., JACKSON GD., FITT GJ., MITCHELL LA., SILVAPULLE MJ., BERKOVIC SF. EPILEPTOLOGY OF THE FIRST SEIZURE PRESENTATION: A CLINICAL, ELECTROENCEPHALOGRAPHIC, AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY OF 300 CONSECUTIVE PATIENTS. LANCET 1998; 352: 1007-11.
13. HAUSER WA., RICH SS., LEE J., ANNEGERS JF., ANDERSON VE. RISK OF RECURRENT SEIZURES AFTER TWO UNPROVOKED SEIZURES. NEJM 1998; 338(7): 429-34.
14. BRODIE MJ., KWAN P. STAGED APPROACH TO EPILEPSY MANAGEMENT. NEUROLOGY 2002; 58 (SUPPL 5): S2-S8.
15. HOLMES LB., HARVEY EA., COULL BA., HUNTINGTON KB., KHOSHBIN S., HAYES AM., RYAN LM. THE TERATOGENICITY OF ANTICONVULSANT DRUGS. NEJM 2001; 344(15): 1132-8.
16. BRODIE MJ., STEPHEN LJ. EPILEPSY IN ELDERLY PEOPLE. LANCET 2000; 355: 1441-46.
17. WILDER. CONSENSUS STATEMENTS: MEDICAL MANAGEMENT OF EPILEPSY. NEUROLOGY 1998; 51(5) SUPPL 4: S39-S43.
18. LOWENSTEIN DH., ALLDREDGE BK. STATUS EPILEPTICUS. NEJM 1998; 338(14): 970-6.
19. ENGEL J. SURGERY FOR SEIZURES. NEJM 1996; 334(10): 647-52.
20. ALASTAIR J.J. WOOD. NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS. NEJM 1996; 334(24): 1583-90.
21. DIAZ-ARRASTIA R., AGOSTINI MA., VAN NESS PC. EVOLVING TREATMENT STRATEGIES FOR EPILEPSY. JAMA 2002; 287(22): 2917-20.