2ª Edición

Epilepsia

Enfoque Multidisciplinario

Juan Carlos Lara Girón,
Alvaro Antonio Jerez Magaña,
Oscar Gerardo Ramírez Samayoa,
José Manuel Pérez Córdova.

Academia de Epilepsia de Guatemala.
Centro de Epilepsia y Neurocirugía
Funcional HUMANA

Clínicas de Neurociencias

Como citar esta obra:

[Autor del capítulo][Título del capítulo] En: Lara Girón JC, Jerez Magaña AA, Ramírez Samayor OG, Pérez Córdova JM. Clínicas de Neurociencias: Epilepsias, enfoque Multidisciplinario. 2ª Ed, Humana Editores, Guatemala. (2014) 344pp. (p-[número de página])

Una publicación de la Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG) y del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

Directores Editoriales: Dr Juan Carlos Lara Girón
Dr Alvaro Antonio Jerez Magaña
Dr Oscar Gerardo Ramírez Samayoa
Dr José Manuel Pérez Córdova

Salvo que se especifique lo contrario, todas las fotografías e ilustraciones son originales y propiedad de los autores de cada capítulo.

Foto de la cubierta propiedad de Dr Juan Carlos Lara Girón.

Serie: "Clínicas de Neurociencias"
Vol. 1: "Epilepsia, enfoque multidisciplinario" SEGUNDA EDICION (2014)
Segunda edición (Abril 2014): 500 ejemplares.
Impreso por: Humana Editores.

Fieles a la convicción de que el conocimiento científico es propiedad intelectual de la comunidad científica, autorizamos la reproducción parcial o total del contenido de este volumen, por cualquier medio conocido o por conocer, siempre y cuando sea una reproducción SIN FINES DE LUCRO, y se cite apropiadamente a las fuentes. En el caso de las herramientas puede solicitarse la autorización a los autores (Siempre y cuando sea sin fines de lucro)

ISBN: **978-9929-40-461-8**

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA
7ª Calle "A" 1-62 zona 10, Ciudad de Guatemala, Guatemala
Teléfonos: (502) 2362-3209 Y 32623211.
www.humanagt.org

A mis colegas cuyo esfuerzo hizo posible este trabajo; a Diana, mi esposa, quien durante este tiempo ha recorrido conmigo y en solitario esta aventura que sin su apoyo y comprensión no habría sido posible, a mis hijos, a mis padres y a mi amigo y maestro Dr. Mario Alonso Vanegas.

Juan Carlos Lara Girón

A todos y cada uno de quienes hicieron realidad este proyecto, colegas y amigos que con su pluma plasmaron lo mejor de sí mismos compartiendo desinteresadamente su conocimiento para el beneficio de los pacientes, mi gratitud, admiración y respeto; y a mi esposa Leonor, a Alvaro, Fernando y Stephanie, con todo mi amor.

Alvaro Antonio Jerez Magaña

A Dios, fuente creador y fuente de sabiduría, a su creación más perfecta, Santa María de Guadalupe. A Alonso, Santiago y María Pía, mis nietos queridos. A Lissette mi esposa y la mayor riqueza que me ha dado, mis hijos Luis, Martha y María de las Mercedes. A la memoria de Mynor Palomo y Carlos Pacay (QUEDP) Excelentes neurólogos pero mejores seres humanos.

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa

A mi esposa Verónica, apoyo incondicional y fuente de inspiración, a mi hijo Axel, mi más grande motivación, a mis colegas, en especial a mi amigo, mi maestro y mentor el Dr. Oscar Gerardo Ramírez Samayoa. Pero sobre todo a las personas con epilepsia, para quienes va dedicado este esfuerzo.

José Manuel Pérez Córdova

PRESENTACIÓN:

EPILEPSIA, una enfermedad que por siglos ha sido satanizada como deificada, refleja en gran medida la evolución de la medicina y la noción que los pueblos han tenido acerca de la enfermedad, además no ha estado ajena a las concepciones políticas y filosóficas propias de cada época.

Inicialmente las primeras visiones atribuían el origen de la enfermedad a demonios, así como al castigo divino. He aquí algunos datos: Como bien describe Medina-Malo* en Egipto las escuelas de Heliópolis, Menfis y Tebas conocían la enfermedad con un rango de "divina", le temían y era enviada por los dioses a personas con fama de Santidad. En Babilonia los esclavos epilépticos podrían ser devueltos si en el primer mes luego de la compra manifestaban la "Enfermedad de Bennu", el Talmud hebreo asocia a la epilepsia con factores hereditarios por lo cual eran prohibidos los matrimonios con los afectados, en Grecia se le consideraba la "enfermedad Sagrada" por un lado con connotación demoniaca y por otros como una manifestación de la furia divina o una forma de comunicación de los dioses con el hombre. En la Alemania nazi la discriminación hacia las personas con epilepsia alcanzan su punto más alto, el 14 de julio de 1933 se aprobó la "Ley para la Prevención de Enfermedades Hereditarias" o "Ley de Esterilización" por medio de la cual se esterilizaba forzosamente a quienes padecieran de ceguera y sordera congénitas, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, Corea de Huntington, alcoholismo y

* Medina-Malo Carlos. Historia de las Epilepsias. En Manuel Campos, Andress M Kanner. Epilepsias Diagnóstico y Tratamiento. Edit. mediterráneo 2004 Chile, cap 1, pp 37-48

epilepsia, esta ley fue también adoptada en los Estados Unidos y solo fue abolida en los años 80.

En Guatemala hoy en día, aún hay maestros temerosos que expulsan a los niños de las escuelas luego de una crisis. Asimismo, hay empresas que despiden a trabajadores por la misma razón.

Así, podríamos seguir enumerando muchos hechos históricos o anécdotas que muestran el viacrucis que viven estas familias y el pensar de las distintas comunidades, pero en todos los casos podemos afirmar que a diferencia de otras dolencias siempre existe un sentimiento segregacional, una intensión de aislar a estas personas, lo que genera sentimientos de culpa, incapacidad, vergüenza y temor a ser descubiertos.

A nivel médico hay un desconocimiento marcado sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y aun se siguen utilizando prácticas inadecuadas propias de la idiosincrasia que ronda entre la comunidad e incluso al mismo cuerpo médico.

Inmersos en esta realidad, hace 8 años se formó Humana, un grupo conformado por familiares de pacientes con epilepsia, personas altruistas y médicos especialistas, con el objetivo de mejorar la atención del paciente epiléptico de más escasos recursos, para lo cual se decidió crear un centro multidisciplinario de referencia nacional para la atención de este mal, que atendiera por vez primera estos casos anteriormente sin opción alguna. Centro que en la actualidad es referencia de la red hospitalaria nacional para pacientes con epilepsia de difícil control con cobertura nacional y con más de 2,700 consultas anuales.

Así pues, quiero hacer patente en este libro mi agradecimiento a ese grupo de profesionales que se han integrado

paulatinamente a un proyecto, donde solo el esfuerzo tesonero y la mutua aceptación de múltiples personalidades convencidas de que la suma de sus capacidades crearían un espacio académicamente enriquecedor tanto para su miembros, como para los pacientes usuarios de este servicio, servicio que desde afuera muchos consideraban utópico y que ahora es una realidad.

Esta primera publicación del equipo de especialistas que conforman el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana, nace del deseo de empezar a cambiar esta realidad, da a conocer nociones sobre las opciones actuales en diagnóstico, tratamiento médico del paciente epiléptico, con guías de manejo que consideramos prácticas y adecuadas a los recursos existentes en nuestro medio y plantea las alternativas en casos de epilepsia de difícil control informando al lector sobre las opciones y los resultados de nuestra experiencia. Aspira a ser una base para iniciar al lector en el estudio de la epilepsia cubriendo aspectos de la vida diaria que redundaran en una mejoría perceptible en la calidad de vida del paciente epiléptico y sus familias.

Espero que le sea de utilidad estimado lector.

No me queda más que agradecer a nuestros pacientes que mantienen vivo el espíritu de este proyecto.

Juan Carlos Lara Girón

Contenido:

Prólogo **XVII**
Prólogo a la 2da Edición **XXI**
Definición de epilepsia, terminología utilizada y aspectos epidemiológicos.
Dr. Jorge León Aldana. **1**
Clasificación de la epilepsia, tipo de crisis y síndromes epilépticos.
Dr. Jorge León Aldana. **11**
Métodos diagnósticos en epilepsia: Neurofisiología y Resonancia Magnética
Dr. José Manuel Pérez Córdova. **23**
Epilepsia en la mujer.
Dr. Gerardo Ramírez Samayoa. **51**
Embarazo, epilepsia y fármacos antiepilépticos.
Dr. Henry Hugo Gálvez Quiñonez. **59**
Epilepsia, depresión y ansiedad en coexistencia.
Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña. **67**
Inhibidores de los Canales de Sodio y uso clínico en enfermedades epilépticas.
Dr. Gerardo Ramírez Samayoa. **97**
Guía de manejo del paciente con epilepsia.
Dr. José Manuel Pérez Córdova. **215**
Status epilepticus.
Dr Guillermo Ortega Leiva. **231**
Cirugía de epilepsia.
Dr. Juan Carlos Lara Girón. **255**
Problemas psicosociales en la epilepsia.
Lcda. Sandra Gabriela Rodenas de de León. **285**
Epilepsia: actividad física y deportes.
Dr Raúl R Cardona. **297**
Terapia nutricional cetógena en la Epilepsia
Lcda. Mary Jane Cordero Cizon **329**

Autores:

Jorge Alfredo León Aldana

Neurólogo.
Epileptólogo (Instituto de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" México D.F.).
Profesor de Postgrado de Neurología Pediátrica (USAC - HGSJDD).
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG).
Jorge.leon@humanagt.org.

José Manuel Pérez Córdova

Neurólogo Pediatra.
Neurología Neonatal y Neurofisiología (Miami Children's Hospital).
Neurofisiólogo Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Profesor de Postgrado de Neurología Pediátrica (USAC).
Coordinador de Investigación, Neurología, Neurología Pediátrica y Neurofisiología (Escuela de Estudios de Postgrado USAC).
Presidente Academia de Epilepsia de Guatemala.
jose.perez@humanagt.org

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa

Médico Internista.
Neurólogo de Adultos.
Profesor de Postgrado de Medicina Interna (USAC-HGSJDD).
Profesor de Postgrado de Neurología (USAC-HGSJDD).
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG).
gerardo.ramirez@humanagt.org.

Henry Hugo Gálvez Quiñonez

Neurólogo infantil (Universidad de Barcelona).
Epileptólogo.
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Vice-presidente Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG).
hugo.galvez@humanagt.org.

Alvaro Antonio Jerez Magaña

Médico Psiquiatra. Postgrado Universitario en Trastornos Afectivos.
Jefe de Docencia e Investigación, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Past-President Asociación Centroamericana de Psiquiatría.
Sib-pair Bipolar Publications Committee, Center of Excellence in Neurosciences, Texas Tech University Health Sciences Center.
Red Iberoamericana para el Estudio de la Epilepsia y Enfermedades Neurodegenerativas (RIEEEN).
alvaro.jerez@humanagt.org.

Guillermo Ortega Leiva

Medicina de Adicciones.
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana.
guillermo.ortega.leiva@gmail.com.

Juan Carlos Lara Girón

Neurocirugía Estereotáctica y Funcional.
Cirugía de Epilepsia (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, DF)
Director, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia.
juancarlos.lara@humanagt.org.

Sandra Gabriela Rodenas de de León

Licenciada en Psicología.
Psicología Cognitiva.
Depto. Neuropsicología y Psicología Cognitiva, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
gabriela.rodenas@humanagt.org.

Raúl R Cardona

Cirujano.
Director de Servicios Hospitalarios, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
raul.cardona@humanagt.org.

Mary Jane Cordero Cizon

Nutricionista.
Asesoría Nutricional.
Past President Asociación de Nutricionistas de Guatemala.
Clínica Nutricional Tu Plato Fuerte.
maryjaneccm@gmail.com.

Prólogo

El Dr. Juan Carlos Lara Girón y su grupo nos ofrecen esta obra de difusión y divulgación científica tratando de cambiar la inercia y la pasividad del progreso de la ciencia. Y ofrecen a los profesionales de la salud recursos clínicos, diagnósticos y terapéuticos para las necesidades prioritarias de su país.

La presente obra transmite un loable intento por cambiar paradigmas de penetración hacia una medicina de enlace en un problema toral de salud pública: la Epilepsia. ¿Por qué decimos que la epilepsia constituye un problema de salud pública?

Primero, por su magnitud: el 1-2% de la población sufre epilepsia. La epilepsia es una enfermedad muy común que afecta a 50 millones de personas en el mundo, es más frecuente que la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, la distrofia muscular y parálisis cerebral combinada. La epilepsia representa más que la recurrencia de crisis, pues cursa con grandes y disímbolas comorbilidades.

En segundo lugar la epilepsia se constituye como problema de salud pública por su trascendencia e impacto en la sociedad, es una enfermedad que margina, discrimina y estigmatiza socialmente al individuo con repercusión importante en el entorno bio-psico-social del individuo y un alto costo humano y económico para la comunidad.

El tercer punto está representado por su vulnerabilidad y la necesidad del paciente de recibir tratamiento farmacológico como quirúrgico en las epilepsias de difícil control (EDC), también llamadas fármacorresistentes.

Tomando en consideración esta importancia la presente obra cubre las necesidades de diagnóstico y tratamiento identificadas por el trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, siglas en inglés) y sus amplias recomendaciones. Esta obra nos expone de manera sencilla cuál(es) es/son la/las población(es) más afectadas y necesitadas, las manifestaciones y causas de la epilepsia, para entrar a detalles de definición y clasificación, estudios para el diagnóstico, el impacto que tiene en la mujer, en la mujer embarazada, el manejo farmacológico y guías prácticas de manejo. Así mismo explora la co-morbilidad y alteraciones psiquiátricas que se pueden presentar a lo largo de la enfermedad y presenta un esquema conciso de la A-Z del estado epiléptico. Se resalta además un par de capítulos especiales de alta actualidad como el deporte y la epilepsia un tema de punta muy bien manejado que cambia el costumbrismo e induce al paciente en la necesidad de ejercitarse y mantenerse físicamente saludable. Finalmente, un capítulo sobre cirugía de epilepsia su impacto en las EDC, su estudio, seguridad, las diversas técnicas quirúrgicas, morbilidad y mortalidad asociada, y la experiencia del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional, HUMANA en Guatemala.

¿Cuándo enviar a un paciente a evaluación pre-quirúrgica?

La evidencia actual indica que los médicos, especialmente el neurólogo, deben tener conocimiento sobre las epilepsias de difícil control farmacológico, los pacientes que tienden a la refractariedad, los tipos de epilepsia y/o hallazgos neuroimagenológicos con el fin de optimizar la referencia de pacientes a evaluación pre-quirúrgica. El tiempo ideal de referencia de un paciente con epilepsia de difícil control es el que sigue al pie de la letra la definición de epilepsia de difícil control.

El médico tratante tiene además la obligación de informar al paciente y sus familiares, sobre todas las opciones terapéuticas. Todos los pacientes y/o sus familiares tienen necesidades individuales y personales, por lo que se requiere –sin duda alguna- juicio meticuloso al impartir o compartir la información, sobretodo aquella relacionada con riesgo-beneficio. En ocasiones el médico es el mayor obstáculo para el paciente; esto debe cambiar convirtiéndose el médico en "guía del paciente para alcanzar un entorno bio-psico-social ideal".

Este libro permitirá la actualización y capacitación tanto en la atención primaria como secundaria del médico general y familiar, internista, pediatra. Gratamente su lectura se presenta como una guía práctica, concisa, actualizada y moderna que incluso le servirá de referencia y toma de decisión al neurólogo y a cualquier profesional de la salud interesado en las neurociencias.

Finalmente, una felicitación a los editores y autores por esta publicación didáctica e informativa.

Acad. Mario A. Alonso Vanegas
Profesor Cirugía de Epilepsia y Funcional
Presidente de la Subcomisión Latinoamericana de Cirugía de Epilepsia

Prólogo a la 2ª. edición.

Estimado lector, ante la gran aceptación que tuvo la primera edición de "Epilepsia, enfoque multidisciplinario", el grupo de especialistas que conforman el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA" se complacen en presentar a usted esta segunda edición corregida y aumentada, esperando que su lectura le haga interesarse en el complejo mundo de la fisiología cerebral y que haga más comprensible la fisiopatología de las epilepsias, para enfocar de una manera racional un problema que solo en Guatemala afecta a más de 300,000 personas y sus familias las cuales aún hoy en pleno siglo XXI viven su viacrucis en las sombras, ignorados por una sociedad de la que se esconden, una sociedad que no sabe y a veces parece que no quiere saber, cuantos Napoleones, cuantos Sócrates, cuantos Dostoievski ó Van Gogh se van a perder en el anonimato porque nadie tuvo el interés de crear las condiciones para que convivieran con su enfermedad y sean entes productivos para su país.

Así pues, esperamos que la lectura de este libro sea un motivo para que usted se convierta también, en un ente de cambio, gracias.

Juan Carlos Lara Girón, MD
Director Médico
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional
"HUMANA"

Capítulo 1

Definición de epilepsia, terminología utilizada y aspectos epidemiológicos.

Resumen:

Este capítulo aborda las diferentes definiciones de la epilepsia, así como la descripción de los diferentes tipos de crisis. También se hace referencia a algunos aspectos epidemiológicos de relevancia en estas enfermedades, asi como algunas reflexiones referentes al costo de la enfermedad.

Palabras Clave:

Epilepsia, Definición, Terminología, Epidemiología.

Abreviaturas:

ILAE = International League Against Epilepsy.
OMS = Organización Mundial de la Salud

Jorge Alfredo León Aldana

Neurólogo pediatría (USAC-HGSJDD).
Neurofisólogo.
Epileptólogo (UNAM – Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS)
Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Epileptólogo del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
Profesor de Post-grado de Neurología pediátrica (USAC-HGSJDD).

✉ jleonal@yahoo.com.mx

Definición de Epilepsia y Crisis epilépticas.

La ILAE y la OMS definen la epilepsia como una:

> "*afección crónica de etiología diversa caracterizada por crisis recurrentes, debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales asociada a manifestaciones clínicas y paraclínicas*" [1].

La manifestación principal de la epilepsia, aunque no la única, es la recurrencia de eventos clínicos y transitorios llamados crisis epilépticas.

Estas crisis ocurren cuando grupos de neuronas cerebrales descargan en forma anormal, excesiva e hiper-sincrónica; las manifestaciones de estas descargas van a depender del área cerebral involucrada, de aquí que las crisis puedan ser:

motoras, sensoriales, psíquicas, autonómicas, o combinación entre ellas [2].

Las crisis focales (o parciales) pueden presentarse con sensaciones subjetivas extrañas o difíciles de describir, o con fenómenos auditivos, visuales, sensación de hormigueo, entre otras. Estos síntomas pueden aparecer en forma aislada y auto limitada, o dar paso a pérdida de la conciencia con movimientos automáticos de boca, de las manos u otra parte del cuerpo.

En otras oportunidades las crisis pueden presentarse con sacudidas de una extremidad o de la mitad de la cara, sin que haya pérdida de la conciencia.

Si ambos hemisferios se hallan involucrados se producirá una crisis generalizada, la más frecuente, pero no la única de estas, es la tónico clónica generalizada, la cual cursa con pérdida brusca de la conciencia, caída al suelo, contracciones musculares seguidas de sacudidas rítmicas. Este tipo de crisis es el que más frecuentemente se identifica como epilepsia, otros tipos de crisis muchas veces pasan desapercibidos o son confundidos con trastornos de otro tipo.

Las crisis de ausencia son también un tipo de crisis generalizada, son más frecuentes en niños y adolescentes y se manifiestan con pérdida del contacto con el medio, sin caída al suelo, de pocos segundos de duración y rápida recuperación.

***CRISIS EPILEPTICA**:*

Evento paroxístico, transitorio, de origen cerebral producido por una descarga excesiva, anormal e hipersincrónica de neuronas cerebrales.

Una crisis también puede iniciar siendo parcial, progresar a

parcial compleja y luego a generalización en forma secundaria [2, 3].

La presencia de un solo evento convulsivo no hace diagnóstico de epilepsia, según la definición propuesta por la ILAE, *es necesario tener al menos dos crisis epilépticas para considerar el diagnóstico de epilepsia*, asimismo hay condiciones que se acompañan de crisis epilépticas, como las febriles, las que se presentan de forma inmediata luego de un traumatismo cráneo-encefálico y otras en las cuales no se considera el diagnóstico de epilepsia.

Entre otros conceptos que pueden ayudar a definir la epilepsia se incluyen los expuestos por Panayiotopoulos, quien dice que la epilepsia es la "*predisposición del cerebro a presentar crisis epilépticas de cualquier tipo*" [4], este concepto es interesante ya que bajo ciertas condiciones solo algunos cerebros son capaces de presentar eventos epilépticos, aun personas con similares lesiones o insultos cerebrales, de localización y extensión parecida no sufrirán igualmente la presencia de eventos epilépticos, así mismo la respuesta a un fármaco determinado será también distinta.

Algunas veces se hace referencia al término "las epilepsias", debido a que no existe una enfermedad única denominada "epilepsia", sino, que existe un grupo de patologías que pueden manifestarse con crisis epilépticas, algunas de ellas con causas adquiridas como los tumores cerebrales, lesiones, infecciones etc. Otras pueden estar presentes desde el momento de nacer como las malformaciones cerebrales, vasculares y otras son de origen idiopático.

A continuación se transcriben algunos conceptos relacionados con epilepsia, según la publicación del grupo de trabajo sobre la clasificación y terminología de la ILAE, 2001 [5]:

La presencia de un evento convulsivo único no hace diagnóstico de epilepsia. La ILAE propone que, *es necesario tener al menos 2 crisis convulsivas para considerar el diagnóstico de epilepsia.*

Hay condiciones que se acompañan de crisis convulsivas, como las crisis febriles, las crisis post traumatismo cráneo encefálico y otras en las cuales no se considera el diagnóstico de epilepsia.

Síndrome epiléptico:

Complejo de signos y síntomas que definen una única condición epiléptica; debe incluir más que solamente el tipo de crisis.

Tipo de crisis epiléptica:

Evento ictal que representa un único mecanismo fisiopatológico y sustrato anatómico. Es una entidad diagnóstica con implicaciones etiológicas, terapéuticas y pronósticas.

Encefalopatía epiléptica:

Una condición en la cual las anormalidades epilépticas en sí mismas se cree que contribuyen a la disfunción progresiva de la función cerebral.

Síndrome epiléptico idiopático:

Síndrome en que únicamente hay epilepsia, sin lesión estructural cerebral subyacente u otros signos o síntomas neurológicos. Se presume que es de origen genético y es usualmente edad dependiente.

Síndrome epiléptico sintomático:

Síndrome en el cual las crisis epilépticas son el resultado de una o más lesiones estructurales del cerebro.

Síndrome epiléptico probablemente sintomático:

Sinónimo, pero no preferido, al término criptogénico, utilizado para definir síndromes que son creídos sintomáticos pero ninguna etiología ha sido demostrada [5].

Datos epidemiológicos

La epilepsia es una afección neurológica frecuente e importante en todo el mundo. Las cifras de prevalencia varían ampliamente y van desde 2.7 a 40 por 1,000 habitantes [6, 7]. Encontrando las tasas menores en los países desarrollados y las mayores en los sub desarrollados, en estos últimos a expensas de un gran incremento en las causas sintomáticas. Las condiciones inadecuadas de saneamiento ambiental y atención perinatal y las lesiones por traumatismos encefálicos son las etiologías más frecuentes encontradas en comunidades de países sub desarrollados [8, 9]. La cisticercosis sobresale como una etiología importante en comunidades donde las condiciones de saneamiento ambiental son deficientes y el consumo de alimentos y agua contaminados son comunes [10, 11, 12].

También hay diferencia en la distribución etaria entre los países, encontrándose incidencias mayores en la segunda y tercera década de la vida en los países sub desarrollados, lo cual está relacionado con una mayor frecuencia de infecciones del sistema nervioso central y lesiones por traumatismos cráneo encefálicos [13, 14]; otras condiciones que incrementan la prevalencia son las lesiones cerebrales causadas al nacimiento relacionadas con deficiente atención pre y post natal, partos en el hogar atendidos por comadronas y primer embarazo a edad temprana [13, 15], mientras que en países desarrollados la prevalencia más alta se observa en

los extremos de la vida, debido a causas genéticas, neoplasias y enfermedad cerebro vascular [6, 7].

La OMS destaca que de los 40 millones de personas que padecen epilepsia a nivel mundial, 6 millones viven en países desarrollados y consumen el 82% de los medicamentos antiepilépticos. El resto que habitan los países en desarrollo, sólo consumen el 18% de los medicamentos [16].

En Guatemala la situación no es muy diferente al resto de países en desarrollo, existe carencia de un adecuado sistema de salud, baja cobertura, pobre registro de datos e investigación mínima, hay pocos estudios que reflejen la incidencia y prevalencia de la epilepsia y posiblemente adolecen de registros médicos confiables y seguros. Pero reflejan una condición muy similar, la prevalencia fue reportada por Mendizábal y cols., en 1996, en 5.8 x 1000, el estudio incluyó una población de 1882 pacientes, utilizando los criterios de la OMS para estudios epidemiológicos de las enfermedades neurológicas [17].

Las prioridades gubernamentales casi nunca incluyen condiciones crónicas como la epilepsia, por lo que el costo en los estudios y tratamientos farmacológicos o de apoyo son absorbidos por el paciente y su familia [18].

Costo social y económico de la epilepsia.

La epilepsia ha estado siempre rodeada de un estigma, en tiempos antiguos era considerada una enfermedad provocada por espíritus inmundos y actualmente en algunas comunidades esta idea persiste [19]. Esto, asociado a lo aparatoso que puede ser observar a una persona convulsionando ha provocado que la sociedad tienda a marginar y aún a temer a las personas con epilepsia.

Las personas con epilepsia muchas veces ocultan su enfermedad y cuando esto no es posible son víctimas de discriminación y rechazo [20].

Con los tratamientos convencionales, aplicados por el médico especialista, y con un diagnóstico adecuado, se puede esperar el control total de las crisis epilépticas en un 60% de los casos, usando un solo medicamento antiepiléptico. Un 20% de los pacientes, se puede controlar con la utilización de dos o más medicamentos y queda un 20% de los pacientes que a pesar de usar múltiples antiepilépticos convencionales y nuevos, en dosis elevadas, no logran controlar las crisis [21]. Este último tipo de epilepsias es lo que se conoce como epilepsia refractaria. En algunos de estos pacientes la cirugía de epilepsia ha sido una alternativa para el control de las crisis.

Los problemas a largo plazo relacionados con la falta de control en las crisis epilépticas son numerosos: fracturas, daño cerebral derivado de traumas craneales, toxicidad de los medicamentos y aún muerte asociada a la epilepsia [22].

Por otro lado, la calidad de vida de las personas con epilepsia no controlada se altera de forma muy importante. La problemática del paciente con epilepsia es compleja y el impacto económico de la epilepsia afecta al paciente y la familia. Las personas que padecen epilepsia de largo tiempo generalmente tienen menor grado de escolaridad y logros académicos, y muchos abandonan la escuela. En la edad adulta tienen menos oportunidades de trabajo, se enfrentan a prejuicios por parte de los empleadores y compañeros de trabajo derivado del estigma y la falta de educación en relación a la epilepsia, manifiestan miedo y ansiedad constantes ante la posibilidad de un nuevo ataque, se afecta su autoestima y sus relaciones interpersonales, frecuentemente

no contraen matrimonio ni se atreven a procrear hijos por el temor a heredar la enfermedad, por lo que ven frustrado su proyecto de vida. [16, 22].

Muchos de estos pacientes son dependientes, algunos necesitan asistencia y supervisión por lo cual los cuidadores también dejan de trabajar, además de esto la familia tiene que incurrir en gastos en el tratamiento, incluyendo hospitalizaciones.

En algunos pacientes las crisis epilépticas por sí mismas causan deterioro de las funciones cognitivas, esto puede sumarse a los efectos secundarios de las dosis altas de fármacos que son utilizados con el afán de controlar las dosis [23].

Asociado a la epilepsia es frecuente encontrar otros trastornos como depresión, ansiedad, baja auto estima, disfunción en las habilidades sociales, trastornos de aprendizaje, estos últimos con repercusiones en el rendimiento académico en los niños [23, 24].

Referencias:

[1] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005. 46(4): 470-472.

[2] Panayiotopoulos CP. Epileptic seizures and their classification. En: A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Second Edition Based on ILAE classifications and practice parameter guidelines. Springer Healthcare Ltd 2010.

[3] Jerome Engel, Jr. Timothy A. Pedley. Epilepsy A comprehensive Textbook. Second Edition

[4] Warren T. Blume, Hans O. Lüders, Eli Mizrahi, Carlo Tassinari, Walter van Emde Boas, and Jerome Engel Jr. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology; Report of the ILAE Force on Classification and Terminology. ILAE Commission report. *Epilepsia*. 2001; 42(9): 1212-1218.

[5] Jerome Engel, Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42(6): 796-803.

[6] Hauser WA, Kurland LT. 5. Incidence, prevalence, time trends of convulsive disorders in Rochester, Minnesota: a community survey. En: Alter M, Hauser WA editores. The epidemiology of epilepsy: A workshop. NINDS Monograph No 14, Washington, 1972:41-43

[7] Hauser WA. Incidence and prevalence. En: Engel J Jr, Pedley TA editores Epilepsy: A comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 47-57.

[8] Hauser A, Kurland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935-1967. *Epilepsia* 1975; 16:1-66.

[9] World Health Organization. The World Health Report: 2001: Mental health: new understanding, new hope. Geneve 2001.

[10] Carpio A, Pesantes J. Neurocisticercosis y epilepsia. En : Campos M., Kanner Epilepsias. Diagnóstico y Tratamiento. Santiago : Mediterráneo 2004

[11] Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2:751-762.

[12] Sarti E. Epidemiology of Taenia solium taeniasi and cysticercosis in México. In, Singh G, Prabhakar S, eds. Taenia Solium Cysticercosis Oxon, UK:CABI Publishing, 2002. 83-90.

[13] Placencia M. Incidencia, prevalencia y magnitud global de las Epilepsias en América Latina y el Caribe. En : Campos M., Kanner A. ed. Epilepsias Diagnóstico y Tratamiento. Mediterráneo Santiago, 2004: 49-68.

[14] Devilat M, Rivera G. Mortalidad en epilepsia. En: Campos M, Kanner A. Epilepsias Diagnóstico y Tratamiento. Santiago : Mediterráneo 2004.

[15] Sander J.W, Sillanpaa M. Natural History and Prognosis. In : Engel J, Pedley T. ed. Epilepsy A Comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott- Raven.; 1999: 69-86.

[16] Carlos Acevedo, Claudio Miranda, Manuel Campos y col. Epilepsia en Latinoamérica. En Informe Sobre la Epilepsia en Latinoamérica. Organización Panamericana de la Salud, ILAE, Internacional Bureau for Epilepsy. AG Publicidad. Panamá 2008.

[17] Mendizabal JE, Salgero L, Prevalence of epilepsy in a rural community of Guatemala.Epilepsia 1996;37(4):373-76.

[18] Aspectos económicos de las epilepsias. J Sander y D. Heaney. En: Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento. pp: 875-880. MG Campos y AM Kanner (Eds.). Editorial Mediterraneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004.

[19] Carlos Medina-Malo. Historia de las Epilepsias. En: Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento. pp: 37-47. MG Campos y AM Kanner (Eds.). Editorial Mediterraneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004.

[20] Ann Jacoby and Joan K. Austin. Social stigma for adults and children with epilepsy. Epilepsia, 48(suppl. 9):6-9, 2007.

[21] Jacqueline A. French. Refractary Epilepsy: Clinical Overview. Epilepsia, 48; Supl 1; 3-7, 2007.

[22] Salvadro González-Pal & Henry Stokes; Calidad de Vida y Epilepsia. En: Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento. pp: 853-862. MG Campos y AM Kanner (Eds.). Editorial Mediterraneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004.

[23] Meter R. Camfield. Problems for people with epilepsy beyond seizures. *Epilepsia*, 48(suppl.9):1-2, 2007.

[24] Andres M. Kanner. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*, 48(suppl. 9):20-22, 2007.

[25] Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: A critical review. *Epilepsia* 1998; 39(10):1025-1040

Capítulo 2

Clasificación de las epilepsias, tipos de crisis y síndromes epilépticos.

Resumen:

Este capítulo aborda las diferentes clasificaciones de las epilepsias, los diferentes tipos de crisis epilépticas y los síndromes epilépticos.

Palabras Clave:

Epilepsia, Crisis epilépticas, Síndromes epilépticos.

Abreviaturas:

ILAE = International League Against Epilepsy.

Jorge Alfredo León Aldana

Neurólogo pediatría (USAC-HGSJDD).
Neurofisólogo.
Epileptólogo (UNAM – Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS)
Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Epileptólogo del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
Profesor de Post-grado de Neurología pediátrica (USAC-HGSJDD).

✉ jleonal@yahoo.com.mx

Los esfuerzos realizados por la ILAE para encontrar una estandarización en los conceptos y la clasificación de las crisis epilépticas y síndromes epilépticos inician formalmente en abril de 1964, con la reunión en Marsella de 120 miembros de capítulos europeos de la Liga; las conclusiones logradas fueron publicadas en ese mismo año en la revista Epilepsia [1], y comentada por otros miembros de la Liga que hicieron llegar sus opiniones al Dr. Gastaut, líder del grupo, así en subsecuentes reuniones se llega finalmente a una propuesta de clasificación publicada en 1970 [2] y titulada "*Clasificación clínica y electroencefalográfica de crisis epilépticas*".

Sin embargo fue la clasificación publicada en 1981 bajo el título *de Propuesta para la clasificación clínica y electroencefalográfica revisada de crisis epilépticas* [3] la que se difundió y se aceptó mayormente, convirtiéndose así en un estándar en cuanto a crisis epilépticas se trataba.

En los años siguientes hubo otras publicaciones [4] y el concepto, ya existente, de que tipos distintos de crisis sucedían no solo en forma aislada sino que en algunos pacientes se agrupaban también hallazgos electroencefalográficos y evoluciones similares incrementó el reconocimiento de nuevos síndromes y la clasificación de ellos.

De esta manera, en 1989 se publica un esquema de clasificación de síndromes epilépticos, *Propuesta para la clasificación revisada de epilepsias y síndromes epilépticos* [5]; estas dos clasificaciones (la del 81 para crisis epilépticas y la del 89 para síndromes) dieron origen a los conceptos y terminología que actualmente se maneja tanto en el medio clínico como en las publicaciones de revistas y libros.

Otros esquemas han sido publicados más recientemente y los interesados pueden consultarlos en el sitio web de la ILAE, (www.ilae-epilepsy.org.) Dentro de estos destaca la guía de definiciones y términos recomendados para publicaciones de estudios epidemiológicos en epilepsia [6] y el esquema de clasificación y terminología para personas con crisis epilépticas y epilepsia en 2001 [7].

A pesar de las nuevas clasificaciones y actualizaciones que se hacen en forma periódica, la ILAE acepta estar lejos de encontrar un esquema de clasificación con el cual todos estén de acuerdo, y otras propuestas serán publicadas conforme nuevos avances en el conocimiento de la epilepsia, sus mecanismos patológicos y genéticos sean alcanzados.

Esto no resta méritos ni utilidad a la terminología y conceptos que desde hace tiempo han sido manejados, algunos de ellos están tan arraigados en el vocabulario médico y popular que quizá siempre deban utilizarse.

Las tablas que se presentan en las siguientes páginas están basadas en la clasificación de las crisis epilépticas de 1980 y síndromes epilépticos de 1989, que son las propuestas que la mayoría de los médicos utilizamos y siguen estando vigentes en la literatura médica.

Clasificación de las crisis epilépticas (ILAE 1981)

1. Crisis parciales

Tipo de crisis	EEG ictal	EEG interictal
Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)	Descarga local contralateral que inicia en el área correspondiente de la representación cortical (no siempre registrada en cuero cabelludo)	Descarga local contralateral

1.1. Crisis parciales simples.

1.1.1. Con signos motores

a. Motora focal sin marcha jacksoniana
b. Motora focal con marcha jacksoniana
c. Versiva (generalmente contra versiva)
d. Postural
e. Fonatoria

1.1.2. Con síntomas somato sensitivos o sensoriales especiales (alucinaciones simples, como luces relampagueantes, zumbidos, etc.)

a. Somato sensitivos
b. Visuales

c. Auditivos
d. Olfatorias
e. Gustatorias
f. Vertiginosas

1.1.3. Con síntomas psíquicos (alteración de las funciones cerebrales superiores). Rara vez ocurre sin deterioro de la consciencia y se observan mucho más como crisis parciales complejas.

a. Disfásicas.
b. Dismnésicas (por ejemplo déjàvu)
c. Cognoscitivas (ej. Pensamientos forzados)
d. Afectivas (miedo, ira, etc.)
e. Ilusiones (ej. Macropsia)
f. Alucinaciones estructuradas (ej. Música o escenas)

1.2. Crisis parciales complejas

Tipo de crisis	EEG ictal	EEG Interictal
Crisis parciales complejas (con deterioro de conciencia, a veces puede comenzar con sintomatología simple)	Descarga unilateral o frecuentemente bilateral, difusa o focal en regiones temporales o fronto-temporales; al inicio puede ocurrir aplanamiento focal o generalizado	Foco asincrónico generalmente unilateral o bilateral, a menudo en regiones temporales

1.2.1. Inicio parcial simple con posterior deterioro de la conciencia.

a. Con manifestaciones parciales simples y deterioro de la consciencia.
b. Con automatismos.

1.2.2. Con deterioro de la consciencia desde el inicio

a. Con deterioro de la consciencia únicamente.
b. Con automatismos.

1.3. Crisis parciales secundariamente generalizadas.
   1.3.1. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis tónico clónica generalizada.
   1.3.2. Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis tónico clónico generalizadas.
   1.3.3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y posteriormente a crisis tónico clónico generalizadas.

2. *Crisis generalizadas*

2.1. Ausencias típicas

Tipo de crisis	EEG ictal	EEG Interictal
Deterioro de la conciencia solamente con ligeros movimientos clónicos. Con componente atónico, automatismos y componentes autonómicos.	Generalmente punta-onda de 3 Hz regular y simétrica pero puede ser punta-onda de 2-4 Hz tener polipunta-onda. Anormalidades bilaterales.	Ritmo de base generalmente normal, puede ocurrir actividad paroxística de cómo punta y punta onda lenta generalizada y simétrica.

2.2. Ausencias atípicas

Tipo de crisis	EEG ictal	EEG Interictal
Deterioro de conciencia asociado a cambios en el tono, más pronunciados que 2.1.1. inicio y/o cese, no repentino. A veces asociado a contracciones mioclónicas.	EEG más heterogéneo, que puede incluir ondas lentas y agudas, algunas veces polipunta-onda, actividad rápida u otros paroxismos. Las anormalidades son bilaterales, pero a menudo irregulares y asimétricas.	Actividad de base generalmente anormal; actividad paroxística (punta o punta-onda) frecuentemente irregular y asimétrica, o actividad lenta rítmica sobre todo en niños.

2.3. Ausencia que progresa a crisis tónico clónica generalizada

Tipo de crisis	EEG ictal	EEG Inter ictal
Crisis mioclónicas	Polipunta-onda, o algunas veces punta-onda, onda aguda-onda lenta.	Lo mismo que ictal.
Crisis clónicas		
Crisis tónicas	Actividad rápida de bajo voltaje o ritmo rápido ≤9 Hz, que disminuye en frecuencia e incrementa en amplitud. Ritmo ≥10 Hz que disminuye en frecuencia e incrementa en amplitud en la fase tónica, interrumpido por ondas lentas durante la fase clónica.	Descargas más o menos rítmicas de ondas agudas y lentas, a veces asimétricas. Polipunta-on-da o punta-on-da, o algunas veces descar-gas de onda aguda-onda lenta.
Crisis atónicas	Polipunta-onda o actividad rápida de bajo voltaje.	Polipunta-onda

Determinar el tipo de crisis epiléptica que el paciente está teniendo, y en algunos casos los tipos de crisis epilépticas, es uno de los datos más importantes en la evaluación del paciente con epilepsia, ya que esto tiene implicaciones en la selección del fármaco o los fármacos que debemos utilizar y también los que debemos evitar, ya que el control de crisis difiere entre los distintos medicamentos según sea el tipo crisis y algunos fármacos incluso pueden empeorar otros tipos de crisis.

Otra razón es que a través de identificar el tipo de crisis podemos diagnosticar el síndrome epiléptico que el paciente está teniendo. Debemos recordar que el concepto de síndrome implica un complejo de síntomas y signos que definen una única condición epiléptica, esto debe involucrar más que el tipo de crisis [7]; los otros componentes de un síndrome son: los hallazgos electroencefalográficos, edad de inicio, evolución, respuesta a fármacos, y otros. En la medida que sea posible, determinar el síndrome epiléptico deberá ser el objetivo a alcanzar, una vez determinado esto podemos saber cuál es la evolución esperada, posibles etiologías, fármacos con mejor respuesta y aquellos que pudieran ser deletéreos y otros datos como el comportamiento del síndrome a través de los años.

Las tablas que continúan clasifican los tipos de síndromes de acuerdo a la propuesta de 1989.

Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (ILAE 1989)

1 RELACIONADAS A SU LOCALIZACIÓN (focal, local o parcial)
- 1.1. Idiopáticas (Inicio relacionado con la edad)
  - 1.1.1. Epilepsia benigna con punta centro temporal.
  - 1.1.2. Epilepsia infantil con paroxismos occipitales.
  - 1.1.3. Epilepsia primaria de la lectura.
- 1.2. Sintomáticas (epilepsia de etiología específica)
  - 1.2.1. Epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow).

1.2.2. Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación (epilepsias reflejas)
1.2.3. Síndromes relacionados con localizaciones anatómicas.
a. Epilepsia del lóbulo temporal.
b. Epilepsia del lóbulo frontal.
c. Epilepsia del lóbulo parietal.
d. Epilepsia del lóbulo occipital.

1.3. Criptogénicas (presumiblemente sintomáticas pero de etiología incierta) se definen por tipo de crisis, características clínicas y localización anatómica

2 EPILEPSIAS Y SÍNDROMES GENERALIZADOS
2.1. Idiopáticas (Inicio relacionado con la edad)
2.1.1. Convulsiones neonatales familiares benignas.
2.1.2. Convulsiones neonatales benignas.
2.1.3. Epilepsia mioclónica benigna de la niñez
2.1.4. Epilepsia de ausencias infantiles (picnolepsia).
2.1.5. Epilepsia de ausencias de la juventud.
2.1.6. Epilepsia mioclónica juvenil.
2.1.7. Epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas al despertar.
2.1.8. Epilepsia idiopática generalizada no bien definida.
2.1.9. Epilepsia con crisis precipitadas por modos específicos de precipitación (epilepsia refleja)
2.2. Criptogénicas y/o sintomáticas
2.2.1. Síndrome de West

2.2.2. Síndrome de Lennox Gastaut
2.2.3. Epilepsia con crisis mioclono-astáticas
2.2.4. Epilepsia con ausencias mioclónicas
2.3. Sintomáticas
2.3.1. Etiología no especificada
a. Encefalopatía mioclónica temprana.
b. Encefalopatía epiléptica infantil temprana con brotes de supresión.
c. Otras epilepsias generalizadas sintomáticas no bien definidas
2.3.2. Síndromes específicos con crisis convulsivas que pueden complicar otras enfermedades donde las crisis son un dato predominante.
a. Malformaciones.
b. Heredo-metabólicas.

3 EPILEPSIAS Y SÍNDROMES INDETERMINADOS (focales o generalizados)
3.1. Con ambas, crisis focales y generalizadas
3.1.1. Crisis neonatales
3.1.2. Epilepsia mioclónica severa de la niñez
3.1.3. Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas.
3.1.4. Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Klefner)
3.1.5. Otras epilepsias no definidas
3.2. Con datos focales o generalizados equívocos.
3.2.1. Crisis nocturnas tónico-clónicas donde no puede establecerse una semiología.

4 SINDROMES ESPECIALES
4.1. Crisis relacionadas a situaciones especiales.

4.1.1. Convulsiones febriles
4.1.2. Crisis aisladas o estados epilépticos aislados
4.1.3. Crisis relacionadas sólo con eventos tóxicos o agudo tales como alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetónica, etc.

Puede en algún momento parecer dificultoso clasificar los síndromes epilépticos, más aun si tomamos en cuenta los esquemas más recientes que agregan otros datos, como el enfoque a través de ejes propuesto en el 2001, pero en su forma más simple, cuando estamos ante un paciente con crisis epilépticas o con un síndrome epiléptico, hay dos cosas prácticas que debemos tener presentes, la primera es que tipo de crisis está teniendo, si se trata de una crisis generalizada o focal (parciales) ya que esta información es importante a la hora de decidir el fármaco más adecuado. Luego podemos ser más específicos y decidir (entre las crisis generalizadas o las focales) cual es exactamente. Debemos recordar que el tipo de crisis es uno de los datos más importante para el diagnóstico del síndrome epiléptico, pero no es el único.

El otro dato importante que debemos responder es: cuál es la etiología de las crisis, es decir que originó la presencia de eventos epilépticos.

Cuando existe un insulto al cerebro, de cualquier tipo ya sea estructural, metabólico, tóxico etc. que explica la presencia de las crisis, la etiología se llama sintomática.

Cuando el origen es genético, que en estos casos el paciente es usualmente normal en su desarrollo y evaluación neurológica, la etiología se llama idiopática.

Si se considera que la etiología es sintomática pero no es posible por los medios diagnósticos actuales demostrar la presencia de una lesión, la etiología se llama criptogénica o según se recomienda en la clasificación del 2001, probablemente sintomática [7].

Clasificación de las epilepsias según su etiología

Sintomática	Síndrome donde las crisis epilépticas son resultado de una o más lesiones estructurales o alteraciones cerebrales identificables
Idiopática	Síndrome que es únicamente epilepsia, sin lesión cerebral ni otros signos o síntomas neurológicos. Se presume que es genético y es usualmente edad dependiente
Criptogénica o probablemente sintomática	Usado para definir síndromes que se cree son sintomáticos, pero la etiología (lesión o alteración cerebral) no se ha podido identificar

Referencias:

[1] Arnautova EN & Nesmeianova TN. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 5: 297-306., 1964

[2] Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 11(1): 102-113., 1970

[3] Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22:489-501. 1981

[4] Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 26(3):268-278, I985

[5] Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 30(4):389-399, 1989

[6] Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*, 34(4):592-596, 1993

[7] A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6); 796-803, 200

Capítulo 3

Métodos diagnósticos en epilepsia: Neurofisiología y Resonancia Magnética.

Resumen:

Este capítulo aborda los aspectos más relevantes de la neurofisiología específicamente los referentes a la electroencefalografía, video-electroencefalografía; además se hace una aproximación a los estudios de neuroimágenes y su utilización en el diagnóstico de las diferentes formas de epilepsia.

Palabras Clave:

Epilepsia, EEG, Video-EEG, RMN, Diagnóstico, Neuroimágenes.

Abreviaturas:

EEG = Electroencefalograma.

José Manuel Pérez Córdova

Neurólogo pediatría.
Neurología neonatal y neurofisiología (Miami Children's Hospital)
Presidente de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Neurólogo pediatra y Neurofisiólogo de la Unidad de Neurología, Electrofisiología y Desarrollo (UNEDgt)
Coordinador de Investigación en Neurología, Neurología Pediátrica y Neurofisiología, USAC.
Profesor de post-grado de Neurología Pediátrica (USAC-HGSJDD).
Profesor del curso de Desarrollo del Niño y del Adolescente (USAC).

✉ clinicaneuropediatrica@msn.com

Encefalograma (EEG)

Aspectos prácticos

Este capítulo no pretende ser un curso de encefalografía, sino únicamente revisar los lineamientos básicos para su comprensión.

El encefalografista necesita tener los conocimientos de los ritmos, tanto de los normales como de los anormales, entender porque y en que situaciones se presentan, pero lo

más importante, abundante practica ya que solo la experiencia le permite adquirir la habilidad de identificar sutiles diferencias entre lo normal, lo anormal y los artefactos que llegan a ser un verdadero dolor de cabeza.

El EEG fue desarrollado a finales del siglo XIX por el inglés Richard Canton y los primeros estudios en humanos los publicó Hans Berger en 1929 [1], quien también acuñó el término, rápidamente se popularizó en la práctica clínica y ningún estudio alternativo ha logrado desplazar su utilización. Con la base del EEG se han desarrollado estudios más complejos como la Polisomnografía, el Video-EEG y más recientemente la Magneto-electroencefalografía.

El EEG no sólo sirve para evaluar personas con epilepsia, sino para una variedad de patologías neurológicas, tales como cefaleas, trastornos del movimiento, espasmos del sollozo, sincope, trastornos del sueño, problemas psiquiátricos, problemas de aprendizaje o del desarrollo. También es un estudio muy sensible para evaluar la disfunción cortical en procesos encefalopáticos y especialmente aporta información valiosa para distinguir entre encefalopatías progresivas. También puede ser utilizado para determinar la madurez en recién nacidos prematuros [1, 2].

Es importante mencionar que no es un estudio diagnóstico, sino es un respaldo al criterio clínico y que el tiempo de registro cambia considerablemente su sensibilidad. Es así que cada vez se hacen monitoreos más largos con el fin de conseguir mejores resultados.

Las características y condiciones del EEG en niños son muy distintas a los adultos. En niños pequeños, el registro se hace de preferencia durante el sueño y en niños mayores,

especialmente cuando se investigan problemas de aprendizaje, el trazo debe contener tanto actividad de alerta como de sueño [3, 4].

Características del encefalograma.

El cerebro es un órgano complejo que trasmite información entre células a través de intercambios iónicos que generan potenciales eléctricos los cuales pueden ser captados por un sensor, amplificados y luego registrados por un galvanómetro. Este es el concepto básico del EEG [1, 2].

Electrodos.

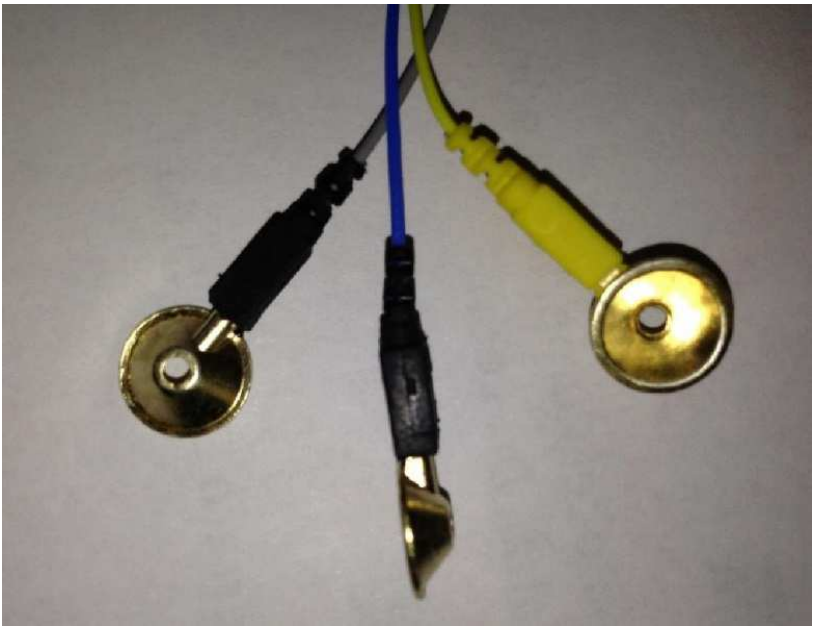


Figura 1.: Electrodos de superficie.

Colocamos sensores o electrodos, existen de varios tipos, los más comunes son los llamados de superficie (ver fig. 1),

que se colocan en la cabeza, sobre el cuero cabelludo siguiendo un patrón preestablecido y consensuado internacionalmente llamado Sistema 10-20 [1].

Existen otros tipos distintos de electrodos, diseñados para acercarse lo más posible al cerebro, especialmente a áreas centrales. A estos se les denomina electrodos invasivos.

Y existen electrodos que se colocan directamente sobre el cerebro y les llamamos electrodos subdurales o se incrustan dentro del cerebro llamados electrodos de profundidad.

Caja de entrada y llave selectora.

Figura 2.: Caja de entrada y llave selectora.

Los electrodos llegan a una caja de entrada donde se recibe la información y es procesada y llevada a un complejo proceso de amplificación [1, 2].

Es importante mencionar un concepto básico e importante en la obtención de los potenciales eléctricos. Estos son muy pequeños, y la medida se expresa en microvoltios (μV).

Para que la señal que genera este potencial pueda ser obtenida y llevada al siguiente paso que consiste en ser amplificada debe atravesar una serie de barreras, como las meninges, el hueso, el cuero cabelludo, el pelo, la pasta conductora que pega el electrodo y el electrodo mismo. A todo este proceso se le llama resistencia.

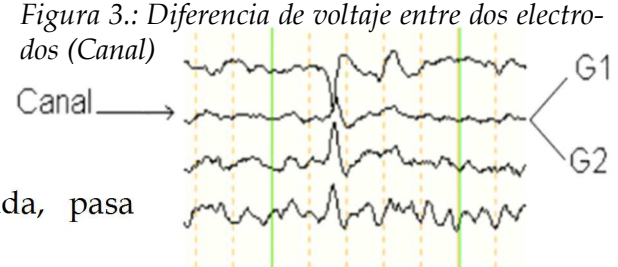
Para medir el paso de la señal y tomar en cuenta la resistencia se utiliza un término llamado impedancia.

Así la impedancia es la diferencia entre el impulso eléctrico y la resistencia que produce la serie de barreras expresada en un valor numérico. A mayor valor, mayor resistencia a la señal [1, 2].

Por supuesto nosotros no podemos variar la resistencia que genera el hueso o las demás estructuras que hay entre cerebro y piel. Por tanto lo que se varía es la calidad de material conductor de los electrodos o la pasta conductora que se utiliza, o tratar de remover impurezas como grasa en el cuero cabelludo que nos permitan tener un mejor registro.

Para evitar las barreras biológicas se usan electrodos invasivos, pero estos aumentan los riesgos y efectos secundarios, por lo que se reservan para casos particulares.

Figura 3.: Diferencia de voltaje entre dos electrodos (Canal)



Amplificadores y filtros,

Una vez la señal es obtenida, pasa

por una serie de amplificadores, por supuesto si lo que obtuvimos de señal es un artefacto lo que se ampliará es un artefacto, por tanto es proceso previo de colocación de electrodos es muy importante.

Para intentar reducir los artefactos de la señal, se coloca una serie de filtros, que son básicamente tres. Uno es lo que conocemos como filtro de 60Hz. Este se usa con el fin de neutralizar la frecuencia de la energía eléctrica que usa el EEG para funcionar. Luego está el filtro de baja frecuencia y el filtro de alta frecuencia que neutralizan las señales extremas que se considera no son biológicas [1, 2].

El registro.

Figura 4.: Potencial eléctrico con carga electronegativa.

El registro se obtiene comparando la diferencia de voltaje entre dos electrodos, a esto se le denomina canal. Como estamos midiendo la diferencia de voltaje, entonces un electrodo tendrá una carga más electro positiva en relación al otro que será más electro negativa. Para ordenar esto el canal tiene 2 entradas (1 y 2) la forma en que los electrodos se conectan se define en forma arbitraria. Pero sabemos que la entrada 1 está arriba y la 2 abajo [1, 2].

Conocer esto nos permite saber dónde se encuenra la mayor diferencia de voltaje positiva o negativa. En el electroencefalograma buscamos la mayor carga negativa, por tanto la deflexión de la onda ira hacia donde está la carga más negativa.

Así, si el electrodo con carga más negativa está colocado en la entrada 1 la deflexión irá hacia arriba y si la carga más

negativa está en la entrada 2 la deflexión estará hacia abajo. Por supuesto si la carga de ambos electrodos es la misma entonces se neutralizan y no habrá deflexión. A esta deflexión se le llama potencial y se mide en microvoltios (µV).

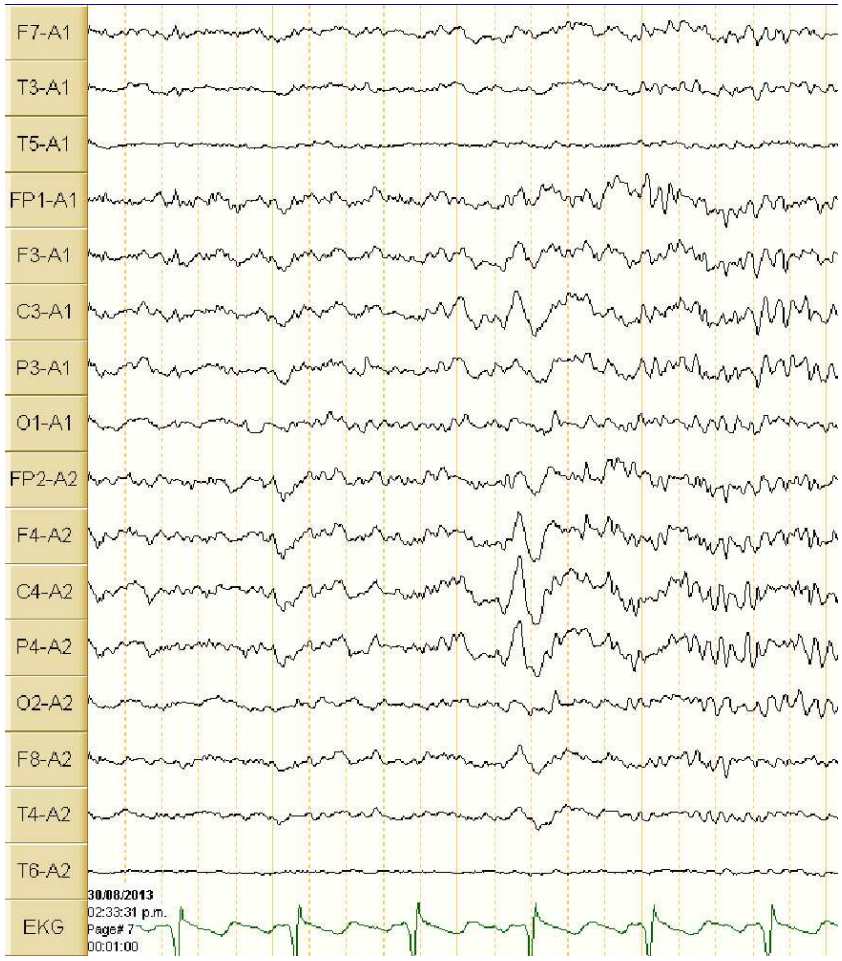


Figura 5: Montaje monopolar

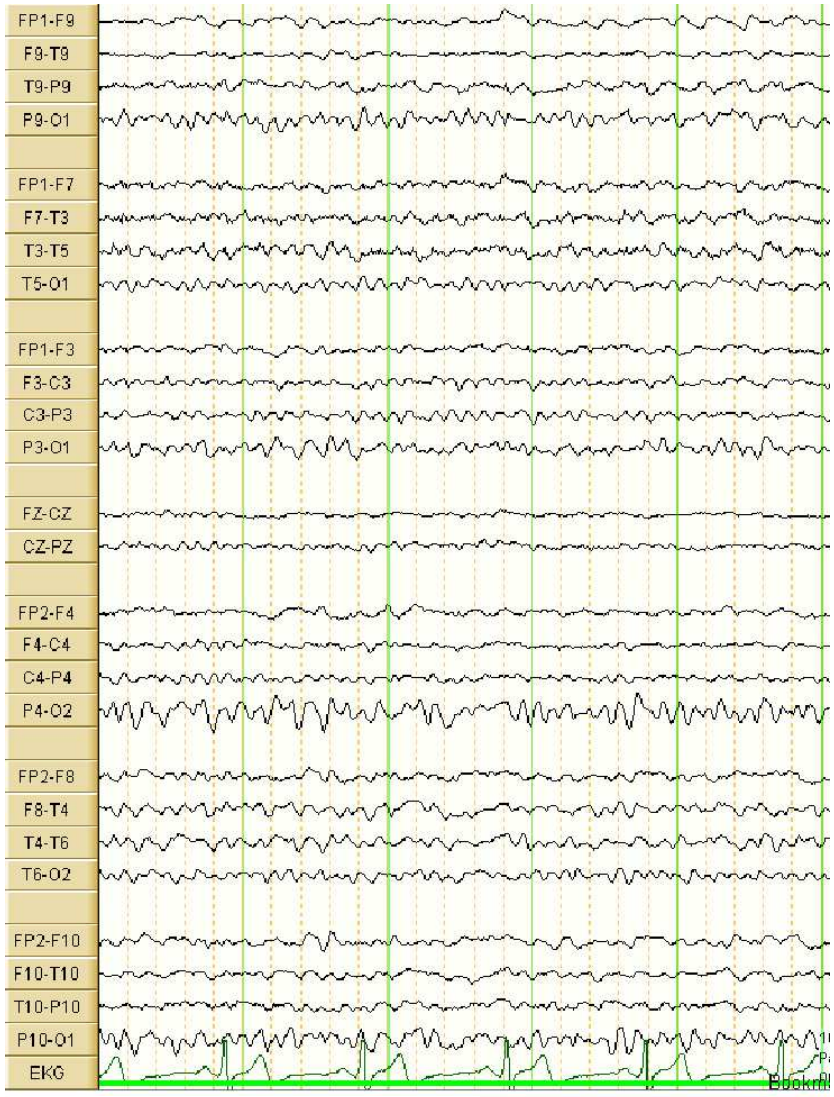


Figura 6.: Montaje bipolar longitudinal

Los montajes

El registro grafico de varios canales en una secuencia establecida se le llama montaje.

Así dependiendo de la maquina con la que registramos tenemos montajes de 8 canales (los más básicos), de 16 canales, (los más comunes), de 32 canales y de más canales. Estos últimos son muy poco comunes por lo costoso de los equipos. Se les utiliza solo para investigación y en grandes laboratorios de estudio de la epilepsia.

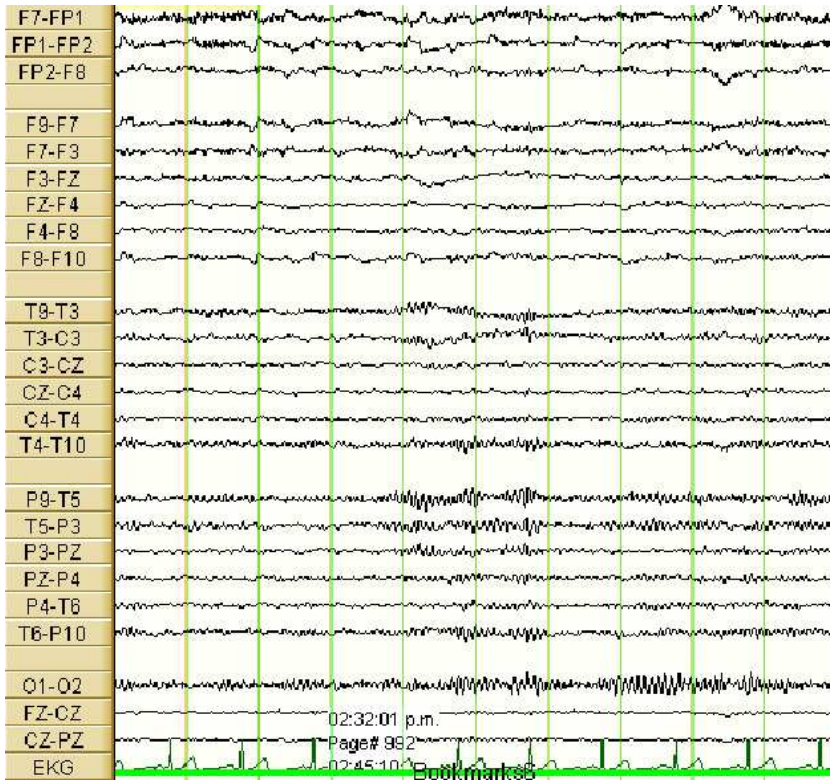


Figura 7: Montajes Transversales

Existen varios tipos de montajes, conocidos como montajes monopolares o bipolares. En los monopolares, los electrodos son comparados a un electrodo común, generalmente un electrodo fuera del campo evaluado como la oreja o hueso mastoides. Entonces los electrodos colocados sobre el hemisferio izquierdo son comparados contra el electrodo de la oreja izquierda y los del hemisferio derecho contra la oreja derecha. También puede usarse un electrodo neutro, en el centro del campo, o sea el electrodo Cz que se coloca en el vértice de la cabeza [1, 2].

La ventaja de los montajes monopolares es que existe una mayor distancia entre los electrodos, esto hace que la señal sea mayor, por ende obtenemos un potencial de mayor amplitud.

En los montajes bipolares, los electrodos se comparan entre ellos. Aquí los montajes son elegidos a gusto del electroencefalografista. Normalmente se lleva una secuencia lógica. Un patrón establecido que generalmente es en línea recta comparando un hemisferio cerebral contra el otro.

Los montajes que se hacen trazando una línea de adelante hacia atrás (frontal-occipital) se llaman longitudinales. Los que van paralelos a la sutura sagital se llaman para sagitales y los que pasan sobre el hueso temporal se llaman laterales.

Los montajes que van de un lado al otro, por ejemplo del hueso temporal izquierdo al hueso temporal derecho pasando por la línea media se llaman transversales. Los hay anteriores (frontales) medios (centro temporales) y posteriores (parietales)

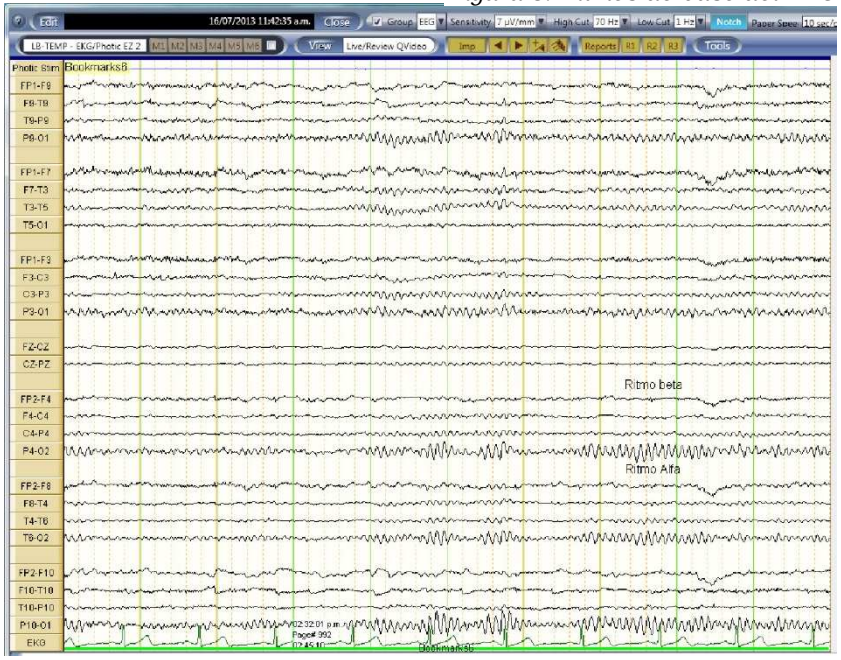
En los equipos de 8 canales, se usan 4 para un hemisferio y 4 para comparar el contra lateral. Así mientras más montajes se realicen, se obtiene más información y mejor calidad del estudio.

Interpretación del EEG

Ritmos normales,

Para poder leer un encefalograma, necesitamos conocer los ritmos básicos que se presentan. Como ya mencionamos el estudio registra diferencias de voltaje entre dos áreas cerebrales, por lo tanto que obtendremos es una frecuencia de onda que se representa en ciclos por segundo o Hertz (Hz). Así 4 ondas en un segundo representan 4Hz, 8 ondas representan 8Hz.

Figura 8: Ritmos de base del EEG



La primer frecuencia identificada y por ello su nombre de alfa, fue una frecuencia que oscilaba entre 8 y 12Hz, tiene una amplitud intermedia (50μV) que se presenta en la región posterior de la cabeza y que se manifiesta con los ojos cerrados, tiende a desaparecer al abrir los ojos. Estas características llevaron a lo que conocemos como el ritmo alfa. Para que digamos que un EEG tiene ritmo alfa debe llenar las características mencionadas, tener una frecuencia entre 8 y 12 Hz, estar en la región posterior y ser reactiva a la apertura y cierre ocular.

La segunda frecuencia en identificarse, la beta es más rápida, mayor de 13Hz, de bajo voltaje (menor de 20μ) y se representa en las regiones anteriores, o sea todo por delante de alfa. Esta característica de un ritmo más rápido en la región anterior y más lento en la región posterior del cerebro se le denomina gradiente antero-posterior, también se le menciona como un trazo organizado. [1, 2]

Sin embargo con el tiempo y la realización de muchos estudios se dieron cuenta que no todo es tan fácil y bonito, existen ritmos que son fisiológicos o normales, pero no llenan las características anteriores. Entonces se describieron las variantes alfa, que son ritmos que no tienen la frecuencia mencionada pero mantienen las mismas características de lugar, ritmo y reactividad descritas.

También se observó que en los niños había frecuencias más lentas de 8Hz que mantenían las características de alfa, por lo que se describió las ondas lentas posteriores de la infancia. [3, 4].

Existen otras dos frecuencias descritas, la theta que va de 4 a 7Hz y la delta de 0.5 a 3Hz, estas están de forma fisiológica presentes durante el sueño y su presencia y cantidad habla

de la profundidad del sueño. La presencia de estas frecuencias en ausencia de ritmos de sueño en pacientes con alteración de la conciencia habla de procesos encefalopáticos y se puede establecer la profundidad de un coma en base a la cantidad de ondas lentas y la amplitud de su voltaje. Aunque las ondas theta pueden estar en algunas regiones cerebrales durante la vigilia, especialmente en niños y jóvenes. [1, 2, 3, 4].

Luego se fueron identificando otro tipo de frecuencias que tenían un patrón establecido, parecido a los anteriores pero en lugares distintos, por lo que no podían ser incluidos como variantes, así se identificó el ritmo mu, que tiene una frecuencia alfa pero se presenta en las regiones centrales del cerebro.

Ritmos anormales,

Estas son ondas que se presentan en forma aislada, puede ser una sola o en secuencias que también se describen en Hz.

Se han escrito tres ondas básicas, las puntas, las ondas agudas y las ondas lentas. Todas ellas tienen una amplitud importante (más de 100μV) lo que les permite sobresalir de la actividad de base. Lo que las diferencia entre si es el tiempo de duración. Así una punta dura menos de 70 ms, una onda aguda va de 70 a 200 ms y una onda lenta dura más de 200 ms. De aquí se puede hacer combinaciones (punta-onda, poli-punta, poli-punta-onda, etc.). Una característica importante es que siempre hay una desorganización del ritmo de base después de una onda anormal. Esta clave es muy útil para diferenciar las ondas anormales de los artefactos. [1, 2, 4]

Lo que nos permite determinar la localización de la actividad anormal es el o los canales donde se manifiesta. Esto relacionado con la clínica nos da la oportunidad de describir determinados síndromes epilépticos. Por ejemplo un paciente de 6 a 10 años con crisis de ausencia tendrá un registro caracterizado por complejos de punta onda de 3Hz generalizados que duran de 5 a 10 seg. Esto nos hace diagnóstico de ausencias típicas de la niñez. Un adolescente con ausencias y mioclonías especialmente al despertar que presenta un patrón de poli punta onda lenta, entonces tememos una epilepsia mioclónica de Janz. Las ondas trifásicas sugieren la presencia de encefalopatías metabólicas. [5]

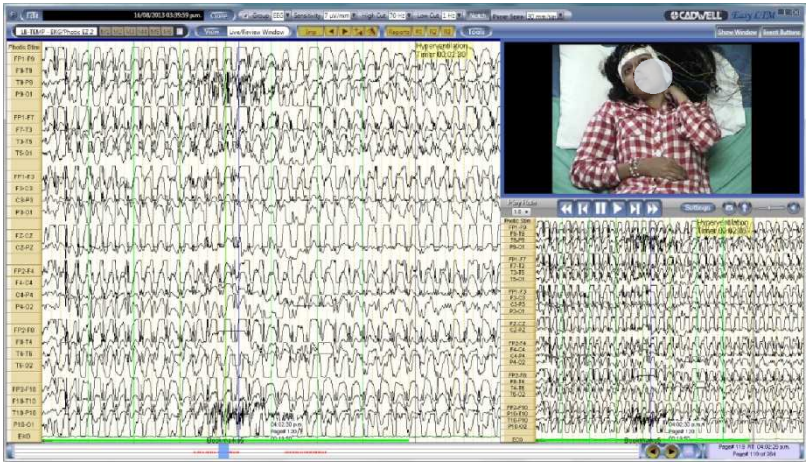


Figura 9.: Monitoreo electroencefalográfico durante una crisis de ausencia. Actividad de complejos punta-onda de 3 Hz generalizados.

Que es lo que buscamos en un EEG?

Lo primero es ver la actividad de base, lo que se espera encontrar en un paciente normal, relajado con los ojos cerrados es un ritmo alfa posterior y frecuencias beta en regiones anteriores, a esto le llamamos un patrón organizado, el

ritmo alfa no es constante y desaparece con la apertura de los ojos, a esto se le llama reactividad. Así un paciente que no está relajado durante el registro o está con los ojos abiertos tendrá un patrón de frecuencia predominantemente beta como variante normal. Si la actividad está desorganizada, tendrá frecuencias lentas de forma difusa, entonces nos sugiere un proceso encefalopático. Luego la presencia de actividad anormal focal nos orienta a patologías específicas.

En pacientes con epilepsia se espera obtener un trazo organizado de base, un trazo desorganizado nos orienta a encefalopatías epilépticas como el Síndrome de West o Lennox Gastaut.

En el resto de pacientes la presencia de actividad focal es una herramienta útil para tipificar el síndrome epiléptico,

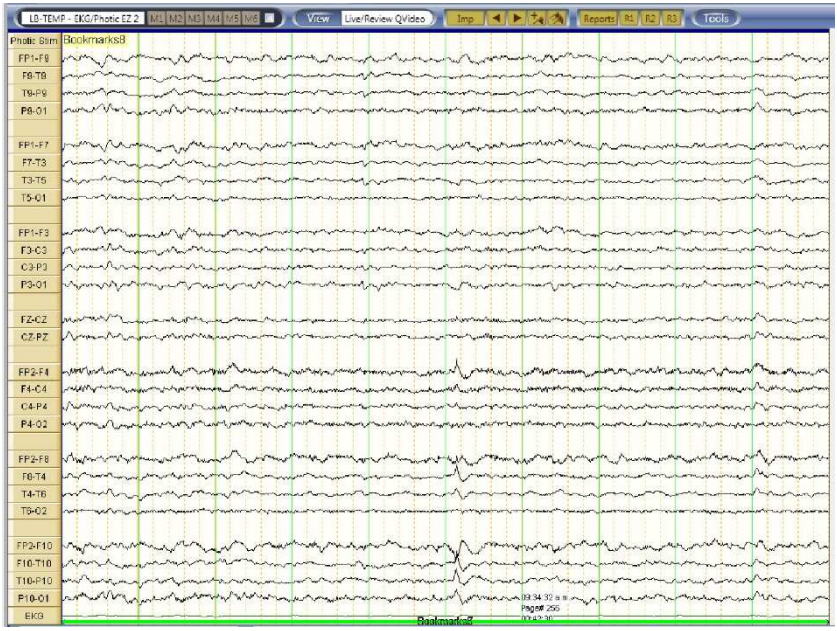


Figura 10.: Presencia de puntas focales temporales derechas.

no para hacer diagnóstico, (un 50% de pacientes epilépticos tienen EEG convencionales negativos y hasta un 10% de los pacientes normales tienen estudios anormales sin que esto tenga valor diagnóstico) pero si para seguimiento y pronóstico.

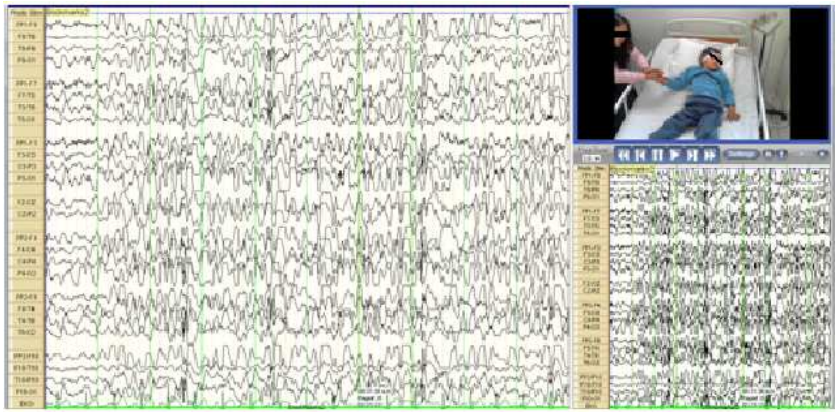


Figura 11.: Actividad desorganizada en encefalopatía epiléptica.

Todo paciente epiléptico debe tener al menos un estudio por año y hacer un estudio extra si las características de la enfermedad cambian. Algunos clínicos al tener trazos normales sugieren hacer estudios seriados cada cierto tiempo para tratar de documentar la actividad epileptogénica. El mejor momento para hacer un estudio es lo más próximo a una crisis, así si se puede hacer un registro el día de la crisis, tenemos más probabilidad de documentar actividad anormal.

En pacientes con cefalea, parálisis cerebral, trastornos del movimiento o del sueño, se hace como diagnóstico diferencial pues varias epilepsias o procesos encefalopáticos pueden manifestarse con estos cuadros. No es necesario repetir el estudio a menos que las características del problema cambien y sugieran reevaluar el diagnóstico.

En pacientes con problemas de aprendizaje como déficit de atención, principalmente durante la primaria, se deben de descartar epilepsias no convulsivas como ausencias que pueden ser subclínicas o trastornos del sueño, por ello es que el registro debe contener actividad de alerta y de sueño. En niños con espectro autista se debe investigar epilepsia pues se asocia en un 30% [5].

En pacientes con alteraciones de la conducta o de la conciencia, así como con retraso del desarrollo o mental se hace para descartar procesos encefalopáticos.

Así pues el EEG es un estudio dinámico, no invasivo que nos permite evaluar la función cortical en tiempo real y nos sirve para confirmar u orientar nuestro diagnóstico clínico.

El Video-monitoreo,

Como se mencionó anteriormente, el tiempo de registro cambia considerablemente la sensibilidad del estudio, así estudios más largos son cada vez más demandados.

Una limitante del clínico es que no observa una crisis epiléptica, de esta necesidad nace el Video-monitoreo. Un estudio de más tiempo y además con la capacidad de mostrar al clínico la crisis epiléptica. Al inicio los estudios se hacían por separado. Tratando de sincronizar el registro con el video, actualmente los aparatos digitales traen incorporados al registro del EEG el video ya sincronizado. Lo que nos permite evaluar la crisis y la actividad cerebral al mismo tiempo. Los video-monitoreos se hacen de 24 horas o más, en algunos laboratorios tienen protocolos de monitorización de 3 o 5 días, llegando algunos hasta 10 días si es necesario.

De esto se logró cambiar dos conceptos erróneos: el primero, que las crisis no son tan largas como se describen. Durante el estrés que se vive ante una crisis, la percepción del tiempo es errónea y hace que el observador perciba la crisis como interminable, sin embargo esta según estadísticas de estudios norteamericanos no sobrepasan los 2 minutos. Este concepto hizo que se cambiara el tiempo para definir un estado epiléptico.

El segundo es que no todo lo que se mueve es convulsivo. Hay muchas crisis motoras que no son epilépticas. Entonces se conoció que el 30% de los pacientes que se consideran epilépticos refractarios, en realidad lo que presentan son pseudocrisis.

Este estudio es principalmente útil para la localización del foco epileptogénico en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia.

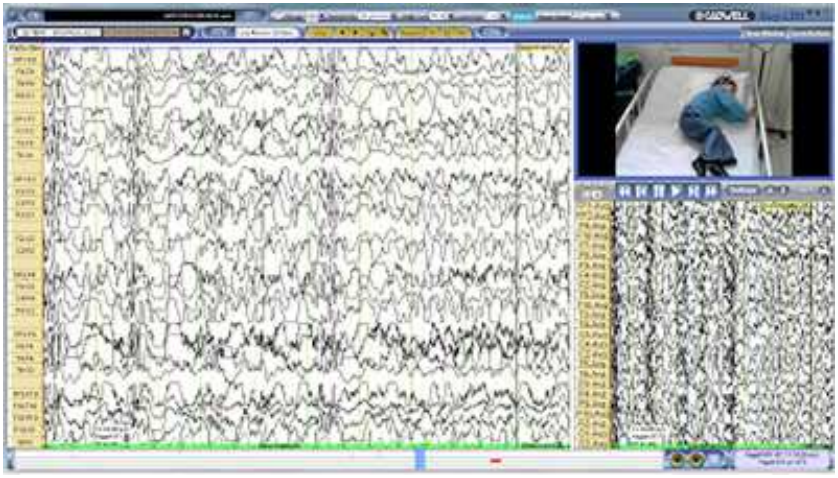


Figura 12.: Registro de la actividad durante el sueño durante un monitoreo prolongado.

La limitante de este estudio es el coste de realización. Sin embargo en la actualidad se considera el estudio diagnóstico para las epilepsias, pues permite lograr la tipificación del síndrome epiléptico al que nos enfrentamos y los encefalogramas convencionales se usan para el seguimiento.

Estudios de imagen

El primer concepto que debemos dejar claro es que la tomografía no es un estudio para el paciente epiléptico. La única indicación de hacer una tomografía es el paciente que llega a la emergencia con la primera crisis y tiene signos de focalización en la evaluación clínica, porque debemos descartar alguna lesión estructural que comprometa la estabilidad del paciente, ejemplo una hemorragia o un infarto cerebral, trauma de cráneo, tumor, etc. En este momento es importante mencionar que las encefalopatías focales que pueden observarse en la TAC no son diagnósticas de neurocisticercosis y deben realizarse estudios más específicos. Entonces, el estudio de imagen que debe realizarse en la investigación del paciente con epilepsia es la resonancia magnética (RM).

Resonancia Magnética Nuclear,

Como su nombre lo indica el estudio registra el movimiento de los iones de hidrogeno de los tejidos, que reaccionan a campos magnéticos y a emisiones de sonido que emite el resonador.

Como el agua es el componente más importante del cuerpo entonces el medir los iones de hidrogeno nos da la oportunidad de generar imágenes muy claras de los distintos tejidos, ya que cada uno tiene porcentajes distintos de agua [6].

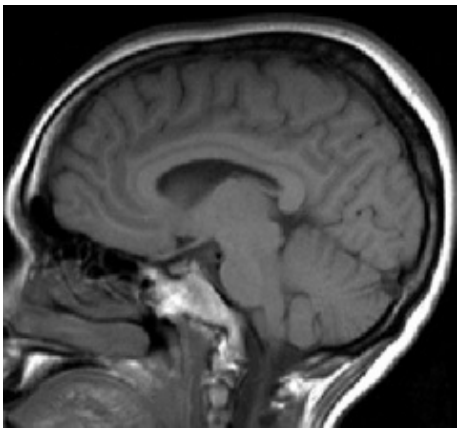


Figura 13.: Secuencia T1 en corte sagital.

La RM tiene diferentes protocolos de estudio. Los más comunes son los conocidos como secuencias T1 (densidad protónica) y T2 (en esta secuencia se tiene dos distintas secuencias, por eco spin rápido -*fast spin eco*- y FLAIR –*fluid attenuated inversion recovery)*. Con la resonancia magnética se puede realizar otras secuencias específicas como la angiografía por resonancia o la difusión por resonancia. Cada uno de ellos tiene características e indicaciones propias [7, 8].

La secuencia T1 nos permite ver la anatomía cerebral de forma muy específica y clara, el líquido se observa negro, se utiliza precisamente para discriminar entre diferentes tejidos, sin embargo algunas lesiones pueden pasar desapercibidas en esta secuencia, lo que hace necesario la administración de medios de contraste como el gadolinio para resaltar las lesiones, si estas están vascularizadas.

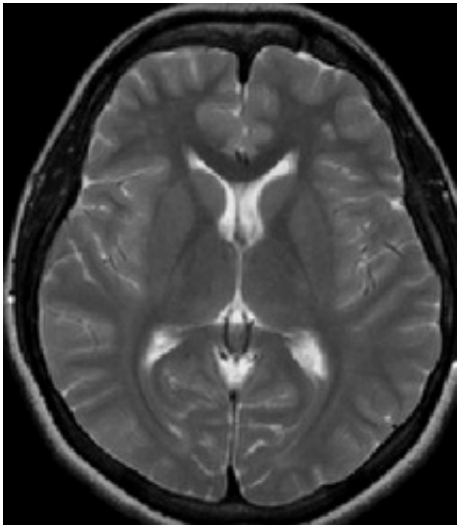


Figura 14.: Secuencia T2 en corte axial

Para estudios de epilepsia, no es necesaria la administración de medios de contraste.

En esta secuencia la sustancia gris se observa gris y la sustancia blanca se observa de un tono más claro. El hueso es negro, de un tono más intenso el aire y la grasa se ve blanca.

La secuencia T2 spin eco pareciera una imagen en negativo de la T1, aquí el agua se ve blanca, la sustancia gris sigue siendo de un tono gris, pero la sustancia blanca es de un tono más oscuro, el hueso sigue siendo negro y la grasa sigue siendo blanca.

Esta secuencia es muy sensible para observar edema de los tejidos o tejidos cicatrizales (esclerosis) ya que estos últimos tienen mayor contenido de agua.

El problema es que si estos tejidos están próximos al sistema ventricular, puede pasar desapercibido, por lo que la secuencia de FLAIR es utilizada frecuentemente.

Esta es la misma secuencia T2 spin eco, pero se suprime el líquido cefalorraquídeo.

Entonces tenemos una imagen que permite ver una imagen blanca en el edema o esclerosis del parénquima y el líquido cefalorraquídeo negro, lo que resalta las lesiones, especialmente en regiones fronterizas al líquido cefalorraquídeo.

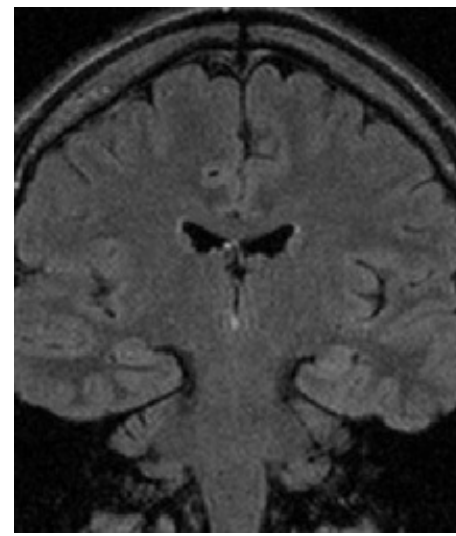


Figura 15.: Secuencia de FLAIR en corte coronal

La secuencia de FLAIR en cortes coronales es la más frecuentemente utilizada para buscar la esclerosis mesial temporal como causa de epilepsia.

Hay una variante de esta secuencias a la que se le agrega el termino IR (*invertion recovery*), como su nombre lo indica es una imagen invertida, es decir un negativo, esta técnica permite mejorar el contraste entre la sustancia gris y blanca y hacer diagnósticos más sutiles, especialmente cuando buscamos displasias corticales.

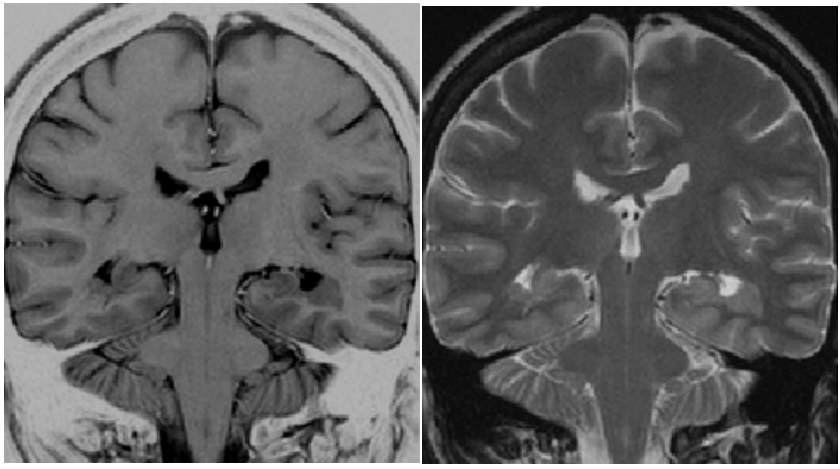


Figura 16: La imagen de la derecha muestra un invertion recovery y la de la izquierda es la misma imagen en T2.

Esta imagen resalta una región de corteza anómala a nivel periventricular en los lóbulos temporales, especialmente en el lado derecho donde la secuencia T2 no es tan clara.

Patologías

Las patologías más comunes identificadas en epilepsias crónicas son:

Esclerosis mesial temporal

La imagen de la izquierda muestra secuencia T2 spin eco en corte coronal, se observa disminución del volumen del hipocampo derecho con aumento de la intensidad de la señal. La imagen de la derecha es el mismo corte utilizando la técnica de FLAIR.

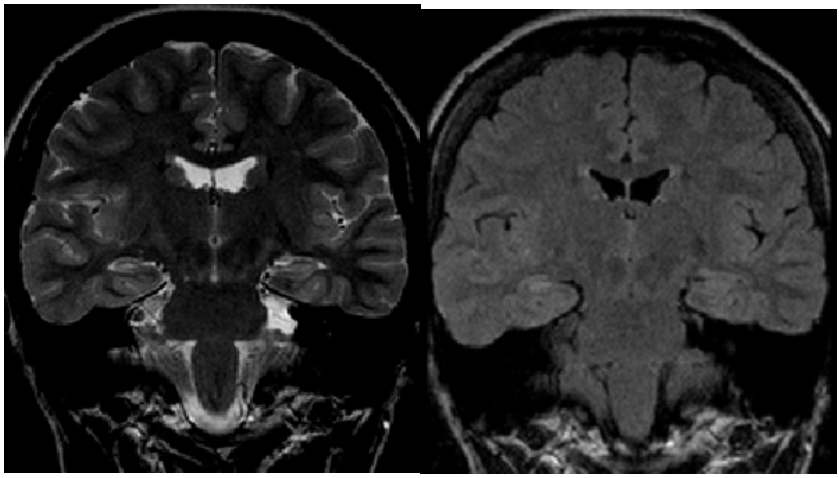


Figura 17.: Esclerosis mesial temporal.

Displasias corticales:

Secuencia de T2 FLAIR en corte axial, la imagen de la izquierda muestra una pequeña porción hiperintensa entre la corteza y la sustancia blanca en la región parietal derecha. La imagen derecha muestra una región hiperintensa que se desplaza de la corteza al ventrículo, este signo se llama de transmanto y supone un remanente anormal del desplazamiento cortical. Estas imágenes son compatibles con displasias o formaciones anormales de la corteza cerebral.

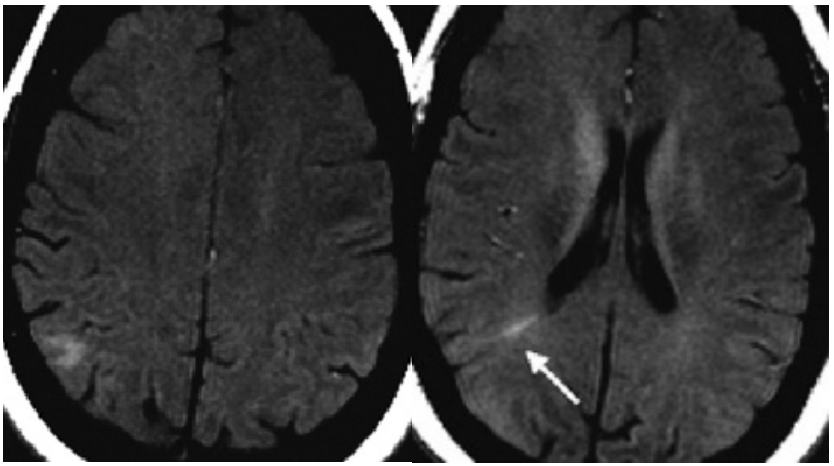
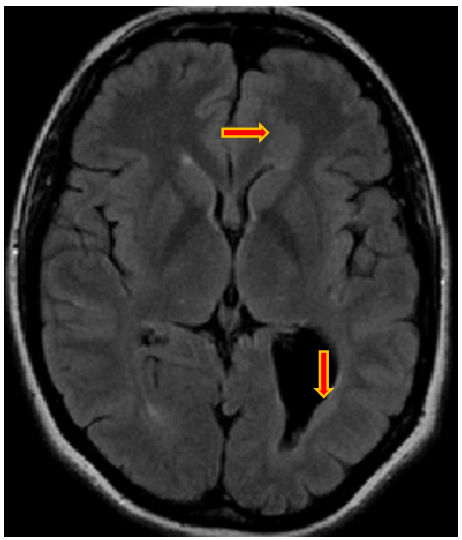


Figura 18.: Displasias corticales

Heterotopias corticales

Figura 19.: Heterotopia cortical.



La imagen de la izquierda muestra una secuencia de FLAIR axial, donde se observa crecimiento anormal del asta posterior del ventrículo izquierdo con una capa de corteza cerebral anormal en el borde periventricular, tanto del asta posterior como del asta anterior izquierdas.

Es importante visualizar las imágenes en diferentes ángulos y proyecciones para tratar de localizar de mejor manera cualquier lesión e identificar su localización y su dimensión.

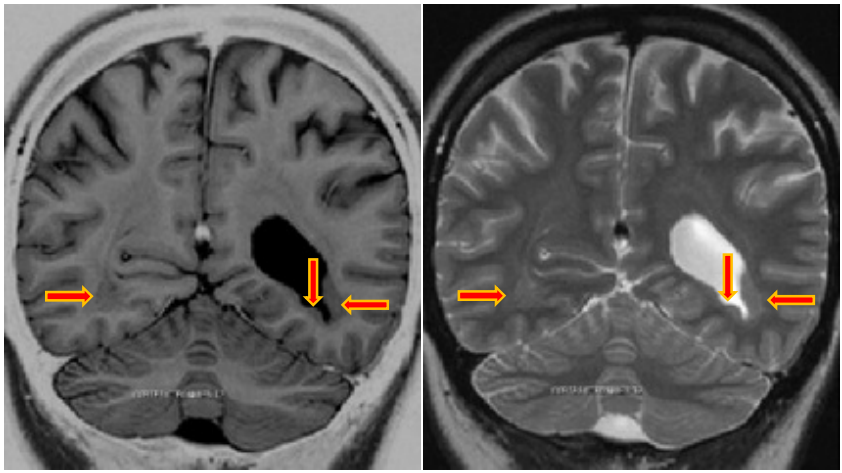


Figura 20.: Heterotopia periventricular

La imagen de la derecha es una secuencia T2 spin eco coronal donde puede observarse la formación de corteza peri ventricular del hasta posterior izquierda. También se observan cambios en la corteza del hemisferio derecho. La imagen de la izquierda es una secuencia T2IR, imagen que mejora el contraste y visualiza de mejor forma las formaciones anómalas antes descritas.

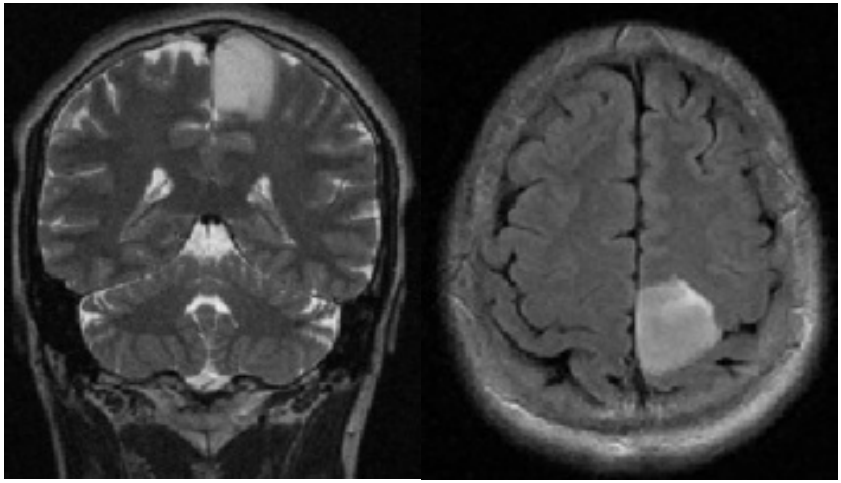


Figura 21: Tumores de bajo grado.

Los tumores de bajo grado.

Secuencia de T2 FLAIR en cortes axial y T2 spin eco coronal, muestran lesión hiperintensa en región medial parietal que no produce edema perilesional.

Las malformaciones vasculares

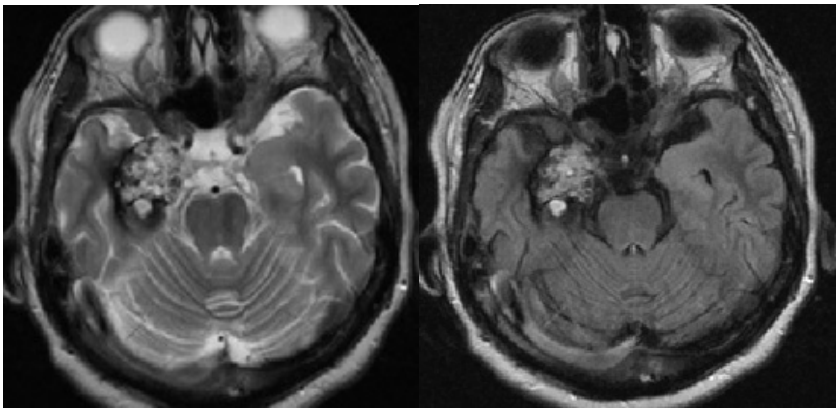


Figura 22.: Malformación cavernosa.

Secuencias de T2 spin eco y FLAIR axiales, muestran formación anómala en la región temporal mesial derecha, con distintas intensidades en su interior, imagen que semeja un pop-corn rodeado de un halo hipointenso correspondiente a hemosiderina.

Protocolos de estudio por RM,

El protocolo básico a realizar de RM para pacientes con epilepsia incluye las siguientes secuencias:

Cortes sagitales en T1 para referencia anatómica e inspección.

Cortes axiales en T2 spin eco y FLAIR.

Cortes coronales en FLAIR

Es importante hacer mención que en niños menores de 2 años la RM debe tomarse con consideraciones especiales debido al proceso de mielinización y que la secuencia de FLAIR en este grupo etario no tiene utilidad [9].

Si tenemos orientación del lóbulo cerebral que está afectado, entonces se debe realizar una secuencia con cortes finos (<5mm) del lóbulo a estudio. Esto es especialmente útil cuando se investiga lóbulo temporal o frontal.

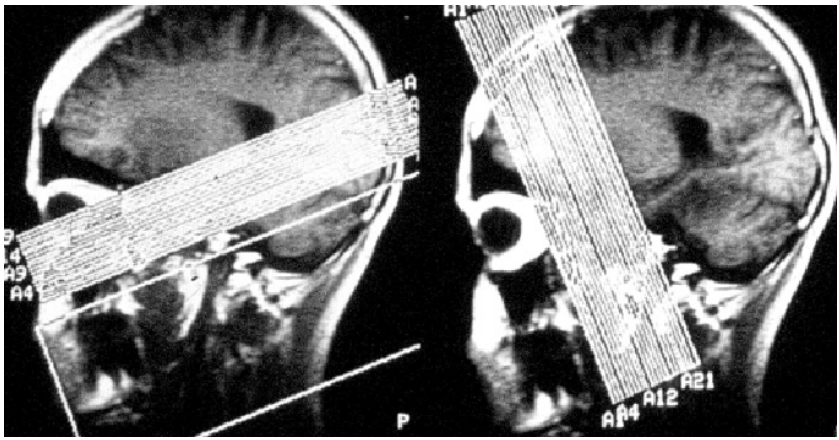


Figura 23.: Secuencia de cortes del lóbulo temporal paralelos y perpendiculares al eje del hipocampo.

Protocolos adicionales pueden incluir la utilización de medio de contraste, esto es especialmente útil para caracterizar tumores, malformaciones vasculares y variantes normales (el desarrollo de anomalías venosas del desarrollo pueden imitar una malformación cortical).

La espectroscopia nos permite gradar tumores malignos o identificar enfermedades metabólicas [8].

Se puede realizar estudios de cuantificación volumétrica, útil para estudio de esclerosis mesial temporal.

Otra técnica utilizada para determinar áreas funcionales elocuentes es la resonancia funcional (fRMN), esta nos permite de forma no invasiva determinar la lateralidad del lenguaje [8].

Referencias:

[1] Delamonica. Electroencefalografía, 2da Ed. (1984). Ed El Ateneo.

[2] Gil-Nagel A, Parra J, Irriarte J, Kanner AM (Eds). Manual de Electroencefalograía. (2002). Ed McGraw-Hill – Interamericana.

[3] Blume W. Atlas of pediatric encephalography. Ed Raven Press.

[4] Laoprasert, P. Atlas de Electroencefalografía Pediátrica, (2013) Editorial Amolca

[5] Lüders, H. Noachtar, S. Atlas and Clasification of ElectroEncephaloGraphy. (2000) Editorial W.B. Saunders Company

[6] Shelley, A. Comorbidities Likely in Children with Epilepsy, Pediatrics. 2012; 129:256-264

[7] Grossman, R. Yousen, D. Neurorradiologia, edicion en español, Ed. Marban, 2007

[8] Mercader,J. Viñuela,F. Neurorradiología diagnóstica y terapéutica, Ed. Masson, 2004

[9] Montenegro, MA. Baccin, CE. Neuropediatría Ilustrada, Imágenes Clínico-Radiológicas. (2012) Editorial Amolca.

Capítulo 4

La Epilepsia en la mujer

Resumen:

La epilepsia es la alteración neurológica más frecuente en la población gineco-obstétrica, lo que obliga a los gineco-obstetras y a quienes se dedican a la medicina de la mujer a tener un conocimiento básico de la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad.

El objetivo de este artículo es proporcionar una actualización sobre la forma en que ha evolucionado el conocimiento de esta enfermedad y cómo enfrentarlo en la edad reproductiva.

Palabras Clave:

Epilepsia, Mujer, Hormonas sexuales, Estrógenos, Progesterona.

Abreviaturas:

ARNm = Ácido ribonucleico mensajero.
GABA = Ácido gama-amino-butírico.
GAD = Glutámico descarboxilasa.

Gerardo Ramírez Samayoa

Medicina Interna.
Neurología de adultos.
Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Neurólogo del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
Profesor de post-grado de Medicina Interna (USAC – HGSJDD).
Profesor de post-grado de Neurología (USAC – HGSJDD).

✉ ogramirezs@msn.com

Aspectos generales

Introducción

La epilepsia es la alteración neurológica más común que se presenta a nivel ginecobstétrico [1], situación que obliga a los médicos ginecólogos y obstetras y a los que se dedican a medicina de la mujer a tener un conocimiento básico sobre la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad.

Este artículo tiene como objetivo, proporcionar una actualización sobre la forma en que ha cambiado el conocimiento

de esta enfermedad y cómo enfrentarlo en sus distintas fases, especialmente en la edad reproductiva por lo que nos centramos en ese punto.

Datos epidemiológicos

Lamentablemente, en nuestro medio no se cuenta con datos epidemiológicos que permitan conocer la importancia de la enfermedad epiléptica en la mujer, lo que hace que recurramos a estadísticas extranjeras efectuadas en un medio social y económico diferente al nuestro, que si bien no reflejan nuestra realidad por lo menos permite extrapolar los datos. En EEUU, alrededor de un 1 millón de mujeres epilépticas se encuentran en edad reproductiva y se reportan anualmente 24,000 embarazos [2].

Este tipo de informes tiene las siguientes ventajas: son prospectivos/observacionales, reflejan la práctica diaria, tienen una base amplia y por lo tanto un número adecuado de casos y tienden a homogenizar la población. Sus desventajas sin embargo, es que no son aleatorizados, no controlan la población, son muy selectivos en su reportes, y si no hay cuidado tienden a heterogenizar la muestra, y por otra parte las variables de estudio pueden ser incompletas. No obstante la observación anterior recomiendo ampliamente su lectura y discusión.

Hormonas sexuales y epilepsia

Vamos a partir de un hecho simple pero comprobado que afecta a epilépticos de ambos sexos. Las convulsiones sean generalizadas o parciales en estado post-ictal o pasada la

crisis, pueden provocar una elevación aguda de las hormonas reproductivas: prolactina, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante. Las dos primeras, se elevan en ambos sexos. El porqué de esta relación no está claro, sin embargo se considera como ejemplo las crisis del lóbulo temporal, en las que se considera que existe una relación entre los focos convulsivos y las conexiones o circuitos con la región temporo-amigdalina y el eje hipotálamo hipófisis [2, 3].

Hormonas sexuales y epilepsia en la mujer

Centrándonos en la mujer, vemos que las disfunciones endocrinas reproductivas son más comunes en mujeres con epilepsia que en la población en general [4]. Esto obedece en principio al sistema hormonal femenino y su forma de relacionarse con la enfermedad; cómo es afectado en su funcionamiento o cómo puede afectar el desarrollo de convulsiones, como sucede en la llamada "epilepsia catamenial" [5].

Sin embargo el problema no se reduce a las anteriores conclusiones sino que abunda en su complejidad al sumar los efectos de los fármacos antiepilépticos que se utilizan en su tratamiento.

Obviamente estas alteraciones tienen un amplio espectro de efectos que sintetizamos en un orden:

Las hormonas reproductivas (estrógenos y progesterona) y la epilepsia.

Los efectos de los fármacos antiepilépticos

Los efectos de la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en la fertilidad.

Los efectos de la epilepsia y los fármacos antiepilépticos durante el embarazo y el efecto de este en la epilepsia.

Los efectos de la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en el desarrollo fetal.

Teratogenia de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos manifestados en malformaciones congénitas menores y mayores [5, 6].

Las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) y la epilepsia.

Se conoce que los neuro-esteroides influencian la excitabilidad cerebral y que las hormonas reproductoras femeninas: los estrógenos y la progesterona, tienen este efecto y pertenecen a este género [7]. En epilepsia experimental sus fluctuaciones durante un ciclo reproductivo cambian la susceptibilidad a las crisis convulsivas [4].

a) Estrógenos

Hay que mencionar que el origen de los estrógenos no es solamente periférico sino también se producen en el mismo sistema nervioso central. Sus acciones envuelven una variedad de efectos que incluyen la modulación de la expresión genética, la liberación de neurotransmisores, y la interacción con receptores de estos últimos [8]

Hay una investigación muy amplia con respecto a los efectos pro-convulsivos de los estrógenos desde hace más de medio siglo, partiendo del hecho de bajan el umbral convulsivo en las crisis provocadas por electrochoque. Incluso cuando se aplican tópicamente generan nuevos focos epilépticos, o activan a los preexistentes [9]. En modelos experimentales se ha considerado que afectan la excitabilidad

neuronal tanto por alterar la membrana como por el sistema de segundo mensajero [8]. Se ha publicado por otra parte que alteran las acciones del GABA, principal inhibidor del sistema nervioso central, reduciendo el funcionamiento del complejo receptor $GABA_A$ y con ello la conductancia del cloro. Se ha demostrado que los efectos a largo plazo de los estrógenos en la excitabilidad neuronal obedecen a la inhibición de la síntesis del GABA en el núcleo arcuato, núcleo ventromedial del hipotálamo, y en el grupo neuronal centromedial de la amígdala [9]. Esto último regulando el ARNm, que codifica la enzima GAD, que en último término controla la síntesis del neurotransmisor inhibidor [10]. Todas estas investigaciones y publicaciones fueron reunidas y analizadas por Jana Velisková que lo publicó en un excelente trabajo [8]. En este revisó el origen y funciones de los estrógenos a nivel cerebral y sus propiedades proconvulsivas. Estudió el tipo de estrógenos, la dosis y vía de administración, los niveles basales de la hormona y la vía genómica y no genómica, llegando a la conclusión de que hay estrógenos como el β estradiol que tienen un efecto neuroprotector o anticonvulsivo. Lo anterior demuestra que las acciones de los estrógenos a nivel del sistema nervioso central y su relación con la epilepsia es un tema amplio en el que queda mucho por investigar.

b) Progesterona

Del lado contrario al efecto pro-convulsivo atribuido a los estrógenos, está el efecto neuroprotector y anticonvulsivo de la progesterona. Básicamente su acción es desarrollada por su metabolito la alopregnanolona [11]. En epilepsia experimental se ha visto que reduce las espigas inter-ictales producidas por la aplicación de penicilina cortical, del

mismo modo que suprime el kindling[1]. El kindling está asociado con un progresivo incremento en la severidad y duración de convulsiones, un decremento del umbral convulsivo y degeneración en regiones límbicas que remedan lo que ocurre en la epilepsia del lóbulo temporal [12].También ejerce un efecto protector sobre crisis focales provocadas en animales, y eleva el umbral en convulsiones producidas por electrochoque [12, 13].

La acción anticonvulsiva de la alopregnanolona es potente y como se mencionó en varios modelos de epilepsia experimental [12], se considera que su acción es a nivel de receptor $GABA_A$ a través de varias vías de modulación alostérica [14].

Esta sustancia al igual que los neuroesteroides es altamente lipofílica y atraviesa la barrera hematoencefálica difundiéndose en las membranas celulares. Sus mayores formas isomorfas consisten en dos subunidades β y una γ_2 localizadas primariamente en las sinapsis. Los efectos van directamente sobre los canales de Cl^-, al incrementar su corriente aumenta la hiperpolarización reduciendo con esto la excitabilidad celular[16] Sus efectos sobre el umbral convulsivo durante el período menstrual no están del todo entendidos. Aunque también se ha encontrado en modelos de epilepsia experimental, animales en los que ambos, progesterona y alopregnalonona, exacerban las crisis[17]

[1] Para los médicos no familiarizados con los métodos experimentales de investigación de la epilepsia, "kindling" se refiere al proceso por medio del cual una corriente eléctrica sub-convulsiva se aplica repetidamente en una región límbica como la amígdala o el hipocampo, resultando en un progresivo incremento en la electrografía y actividad comportamental de tipo convulsivo.

Referencias

1. Trimble MR, editor (1991). Women and epilepy. Chichester. John Wiley & Sons.
2. Kaplan PW, Norwitz ER, Ben-Menachem E, Pennell PB, Druzin M, Robinson JN, *et al*. Obstetric risk for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2007; 11(3): 283-291.
3. Verroti A, D´Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P & Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia.* 2011; 52(2): 199-211.
4. Finn DA & Gee KW. The influence of estrus cycle on neurosteroid potency at the gamma-aminobutyric acid receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 265: 1374-1379.
5. Harden C & Martínez R (2011). Hormones, Catamenial Epilepsy, Sexual function, and Reproductive Health in Epilepsy in *Willie´s Treatment of Epilepsy, principles and Practice.* Ed. Elaine Wyllie. 5th edition, Lippincot Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer. Philadelphia. 543-547.
6. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW, *et al.* Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008; 71(14): 1109-1117.
7. Wolley CS & Schwartzkroin PA. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia.* 1998; 39(suppl 8): S2-S8.
8. Velisková J. Estrogens and Epilepsy: Why Are We So Excited?. *Neurosci.* 2007; 13(1):77-88

9. Logothetis J & Harner R. Electrocortical activation by estrogens. *Arch Neurology*. 1966; 3: 290-297.
10. Wallis CJ & Luttge WG. Influence of estrogen and progesterone on glutamic acid decarboxylase activity in discrete region of rat brain. *J Neurochem.* 1980; 34: 609-613.
11. Weiland NG. Glutamic acid decarboxylase messenger ribonucleic acid is regulated by estradiol and progesterone in hippocampus. *Endocrinology*. 1992; 131: 2697-2702.
12. Marcus EM, Watson CW & Goldamn PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity: epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the catand rabbit. *Arch Neurology*. 1966; 215: 521-532.
13. Lonsdale D & Burnham WM. The anticonvulsant effect of progesterone and 5α-dihydroprogesterone on amygdale-kindled seizures in rats. *Epilepsia.* 2003 44: 1494-1499.
14. Frye CA, Rhodes ME, Walf A, Harney J. Progesterone reduces penthylenetetrazol-induced ictal activity of wild-type mice but not those deficit in type I 5α-reductase. *Epilepsia*. 2002; 43 (suppl 5): 14-17.
15. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, *et al*. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73(2): 133-141.
16. Kaminski RM, Livingood MR & Rogawski MA. Allopregnalonone analogs that positively modulate GABA receptor protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice. *Epilepsia.* 2004; 45: 864-867.
17. Lambert JJ. Belelli D, Peden DR, Vardy AW & Peters JS. Neurosteroid modulation of $GABA_A$ receptors. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 67-80.
18. Luef G. Hormonal alterations following seizures. *Epilepsy Behav.* 2010; 19: 131-133.
19. Ready DS & Rogaswki MA. Neurosteroid replacement therapy of catamenial epilepsy. *Neurother.* 2009; 6: 392-401.

Capítulo 5

Embarazo, epilepsia y fármacos antiepilépticos.

Resumen:

Las mujeres con epilepsia enfrentan gran número de retos para mantenerse saludables y llevar un curso adecuado en el embarazo. En esta etapa es de particular interés la disminución de la fertilidad, el descontrol en la frecuencia de las crisis, el riesgo aumentado de malformaciones fetales y de pérdidas.

Palabras Clave:

Epilepsia, Mujer
Embarazo
Malformaciones congénitas.

Henry Hugo Gálvez Quiñonez

Neurología infantil (Universidad de Barcelona).
Neurofisiología Clínica (Hospital SJDD, Universidad de Barcelona).
Master en Investigación en Ciencias Clínicas (Universidad de Barcelona).
Vicepresidente de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Director Médico de Centro Galo – Unidad de Neurología Infantil, Trastornos del sueño y Unidad de Tratamiento del Dolor.
Neurólogo pediatra del Hospital General de Occidente.
Profesor de pre-Grado, Unidad de Salud USAC Quetzaltenango.
✉ hugalvezq@hotmail.com

Introducción:

Las mujeres que cursan con epilepsia enfrentan un número mayor de retos para mantenerse saludables y desarrollar un curso adecuado en el embarazo. En este grupo de mujeres que se embarazan, son de particular interés fenómenos como la disminución de la fertilidad, el descontrol en la frecuencia de crisis, el riesgo aumentado de malformaciones fetales, o el riesgo incrementado de perdidas [1].

El embarazo es una etapa donde ocurren cambios farmacocinéticos en gran cantidad y con mayor rapidez que en cualquier otra etapa de la vida [2]. Por ello no existe un momento

más complicado, en el manejo de la epilepsia, que durante la gestación; los conocimientos deben enfocarse en evitar las frecuentes crisis y la presencia de efectos teratogénicos producidos por los fármacos antiepilépticos. Han sido reportadas pérdidas fetales debido a crisis prolongadas como en el estatus epiléptico [3]. La presencia de crisis epilépticas tónico-clónicas frecuentes también se ha asociado a un pobre desarrollo cognitivo a largo plazo [4, 5].

Muchas mujeres cuya intención es tener un bebe, suelen tener dudas sobre el curso de un posible embarazo, ¿Cuál es el efecto del embarazo sobre las crisis? ¿Cuál es el efecto de las crisis sobre el desarrollo del bebe? ¿Cuál es el riesgo de malformaciones con los medicamentos antiepilépticos? ¿Cuáles son los riesgos durante el parto? ¿Qué alimentación debe recibir él bebe? Entre otras. Estas dudas deben resueltas por los médicos en contacto con este grupo de mujeres, es por ello que el médico a cargo del control prenatal debería conocer estos detalles para llevar un adecuado control del curso del embarazo [3, 4].

El problema de las mujeres que padecen epilepsia y desean embarazarse, surge cuando se tienen creencias erróneas que no permiten un adecuado seguimiento, tanto del embarazo como en la terapéutica correcta, existe una percepción equivocada, encontrada con frecuencia en el entorno de la paciente donde consideran que no existe ningún riesgo con los fármacos antiepilépticos y se prescriben de forma indiscriminada, o contrariamente, observamos la idea de que cualquier fármaco puede causar daño permanente, generando temor en la paciente y pobre cumplimiento del tratamiento farmacológico; esto provoca un descontrol de la epilepsia, con los riesgos potenciales para él producto del embarazo y para la madre [6].

El incremento de las crisis en el embarazo.

La influencia del embarazo en la epilepsia tiene presentaciones muy variables, lo que dificulta emitir pronósticos exactos, está documentado el incremento de las crisis durante el embarazo. Se ha sugerido la existencia de varios factores que podrían explicar este incremento: alteraciones en la regulación del sueño, cambios en el volumen circulante, cambios farmacocinéticos durante el embarazo, cambios hormonales; sin embargo los niveles del fármaco circulante disminuidos parecen ser el dato principal del aparecimiento de crisis [7].

También se ha demostrado que la disminución en la motilidad intestinal disminuye la absorción de los fármacos durante el embarazo. Con el incremento del volumen circulante, la concentración sérica del fármaco disminuye, además el aclaramiento de los fármacos bajo la acción del complejo enzimático Citocromo P450, el cual sufre inducción durante la gestación, resultan en una disminución de la concentración sérica de los fármacos [8].

Schmidt analizó una serie de 27 reportes que incluían 2,165 embarazos de mujeres con diagnóstico de epilepsia, en los cuales demostró que no hubo cambios en la frecuencia de las crisis en el 53%, un incremento de las crisis en el 24% y un descenso de las crisis en un 23% [9].

Efecto de las crisis durante el embarazo.

Estudios realizados en animales de experimentación han demostrado el gran impacto de las crisis sobre el desarrollo fetal. Sin embargo la descripción en humanos es escasa y la evidencia disponible se limita al reporte de casos [6].

Los casos de crisis durante la gestación y el desarrollo posterior del bebe, no son tan abundantes como esperaríamos. Sin embargo, se han reportado casos de hemorragia intracerebral en una paciente que tuvo 3 crisis tónico-clónicas generalizadas durante el embarazo, a las semanas 19, 28 y 33, perdiendo el producto a la semana 34 naciendo un varón macerado con peso de 1815g. No se registró otra causa de óbito fetal lo cual fue atribuido a la hemorragia intracerebral diagnosticada por ecografía obstétrica a la semana 33 de gestación [10].

Otro caso documentado es el de una paciente de 28 años de edad, quien durante el periodo de labor presentó una crisis tónico-clónica generalizada de dos minutos y medio de duración. Se detectó un descenso de la frecuencia cardiaca-fetal a 120 latidos por minuto durante la crisis, las desaceleraciones persistieron posteriormente aunque la paciente no presento otro evento, por esta razón se realizó una cesárea que resolvió el trabajo de parto [3].

Casos como estos demuestran el impacto que tienen las crisis tónico-clónicas generalizadas en el bebé y que conducen a una pérdida del bienestar fetal, que no se limita exclusivamente al momento de la crisis, más bien perduran de forma sostenida en los momentos siguientes.

Las crisis focales o parciales parecen no tener tal impacto en el desarrollo del embarazo, sin embargo los accidentes ocurridos durante una crisis focal incrementan los riesgos de daño al feto. En pacientes que sufren una crisis focal con afectación del sensorio (antes llamada crisis parcial compleja) pueden ocurrir quemaduras o traumatismos abdominales que ponen en riesgos el correcto desarrollo del embarazo [6].

Malformaciones congénitas mayores fetales.

Las malformaciones congénitas mayores se definen como anomalías estructurales con implicaciones quirúrgicas, médicas o cosméticas importantes (Holmes et al. 2001). Las malformaciones congénitas mayores son producto de diversos efectos adversos etiológicamente heterogéneos, los cuales han sido ampliamente documentados [3, 5].

El primer caso asociado de malformaciones de congénitas mayores asociadas a fármacos antiepilépticos ocurrió en 1963, en un paciente que nació con microcefalia, paladar hendido y bajo cociente intelectual [11].

Muchos fármacos antiepilépticos inhiben el metabolismo del ácido fólico. En especial moléculas como el ácido valpróico y la carbamazepina que han sido asociadas a defectos del tubo neural. Estos fármacos causan inducción del sistema enzimático Citocromo P450, lo que disminuye las concentraciones de ácido fólico, el cual es un paso crítico requerido para la síntesis de ADN y ARN [12].

La primera generación de fármacos antiepilépticos como la Fenitoína y el Fenobarbital están asociados a defectos cardíacos y paladar hendido. La segunda generación como la Carbamazepina y el Ácido Valpróico están asociados principalmente a espina bífida, defectos del tubo neural, aplasia radial [13]. El ácido valpróico además de ser un inductor enzimático, inhibe el metabolismo del ácido fólico, es por ello que es uno de los fármacos antiepilépticos más asociados a malformaciones congénitas mayores, principalmente defectos del tubo neural [3, 12]. La carbamazepina produce también incremento significativo en el riego de espina bífida abierta por inducción enzimática.

Aunque la tercera generación de fármacos antiepilépticos como Lamotrigina y Levetiracetam, han demostrado en algunos estudios tener menor riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas mayores, se ha demostrado un mayor índice de cesáreas y de ingresos a cuidados neonatales de los hijos de madres que recibieron Lamotrigina en el embarazo [14].

También se ha demostrado que la asociación de Lamotrigina o Levetiracetam a Ácido Valpróico incrementa el riesgo de 2 a 4 veces el padecer malformaciones del desarrollo cortical, esto no ocurre cuando la asociación es con Lamotrigina y Levetiracetam [15].

En los estudios a largo plazo se demuestra que el cociente intelectual de los pacientes expuestos a fármacos antiepilépticos, tienen un menor desempeño que los que no fueron expuestos [15]. De estos fármacos el ácido valpróico demuestra tener el mayor impacto con un valor de CI, 11 puntos menos (CI media de 97, 94-101) que los pacientes que recibieron lamotrigina en el embarazo (CI media de 108, 104-112) [16].

Conclusión

El riesgo de incrementar las crisis epilépticas en el embarazo ocurre en una de cada cuatro embarazadas, estos incrementos se deben principalmente por la disminución de fármaco circulante ocasionados por el incremento del volumen circulante materno e inducción hepática del sistema Citocromo P450. Las crisis generalizadas tienen mayor impacto en el bienestar fetal y la perdida de este bienestar ocurre incluso después de haber concluido la crisis, las crisis

focales tienen menor impacto en el bienestar fetal, pero están comúnmente asociadas a lesiones maternas que ponen en mayor riesgo al feto. Las anomalías congénitas mayores ocurren con todos los fármacos antiepilépticos, está es la complicación más frecuente y temida del embarazo.

El uso de fármacos antiepilépticos de tercera generación como Lamotrigina y Levetiracetam son actualmente los más seguros para el uso en el embarazo, pues disminuyen el riesgo de malformaciones congénitas mayores y tienen un impacto similar en el control de las crisis.

Referencias:

1. Kaplan P, Norwitz ER, Ben-Menachem E, Pennell PB, Druzin M, Robinson JN, et al. Obstetric risk for women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11(3): 283-291.
2. Tomson T, Johannessen Landmark C & Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54(3): 405-414.
3. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A & Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979; 7: 3-6.
4. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 2009; 360(16); 1597-1605.

5. Meador KJ, Penovich P, Backer GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 2009; 15(3): 339-343.
6. Yerby MS & Leppik I, Epilepsy and the outcomes of pregnancy. J Epilepsy 1990; 3: 193-199.
7. Drislane F. Persistent worsening of epilepsy. J Epilepsy 1994; 7: 268-272
8. Tbjorn Tomson. Antiepileptic Drug treatment in pregnancy.
9. Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy: review of the literature. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Heige H, Schmidt D, Eds. Epilepsy, pregnancy and the child. New York: Raven Press 1982: 3-14
10. Minkoff H, Schaffer RM, Delke I, & Grunebaum AN. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. Obstet Gynecol 1985; 22S-24S.
11. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (anevidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1229-1236.
12. Muller-Kuppers V. Embryopathy during pregnancy caused by taking anticonvulsants. *Acta Paedopsychiatr* 1963; 30: 401-405.
13. Moore, JL. The significance of folic acid for epilepsy patients. *Epilepsy behave*. 2005; 7(2): 172-181
14. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res*. 2003; 52(3): 147-187.
15. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigina, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2009; 16(4): 609-616.
16. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A; Drug and Pregnancy Group. Effects of Maternal Epilepsy and Antiepileptic drugs use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf*. 2013; 36(5): 359-369.

Capítulo 6

Epilepsia, depresión y ansiedad en coexistencia.

Resumen:

El tratamiento de la epilepsia involucra innumerable cantidad de problemas para el clínico. Algunos problemas que complican el curso evolutivo de la enfermedad son aquellos que se presentan en comorbilidad. Desde el punto de vista psiquiátrico, las comorbilidades más frecuentes incluyen las diferentes formas de ansiedad y los trastornos depresivos. Ambas comorbilidades no sólo complican el curso evolutivo de la epilepsia, sino que dificultan su tratamiento y se convierten en factores de riesgo que ensombrecen el pronóstico de la cirugía de epilepsia.

Palabras Clave:

Epilepsia, Depresión, Ansiedad, Comorbilidades de la Epilepsia, Comorbilidades psiquiátricas de la epilepsia.

Alvaro Antonio Jerez Magaña

Médico Psiquiatra.
Member of the Sibpair Publications Committee, Texas Tech University Health Science Center, Center of Excellence in Neurosciences.
Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Miembro fundador de la Red Universitaria de Discapacidad y Salud Mental (RUDISME, Madrid, España)
Miembro fundador de la Red Iberoamericana para el Estudio de las Epilepsias y Enfermedades Neurodegenerativas (RIEEEN).
Miembro de Honor del Colegio Cubano Neuropsicofarmacología (CuNP).
Miembro de Honor del Colegio de Neuropsicofarmacología del Litoral (Argentina).
Jefe de Docencia e Investigación del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (Humana).
Post-grado Universitario en Trastornos Bipolares (Universidad Favaloro).
Past-President de la Asociación Centroamericana de Psiquiatría (ACAP).

✉ alvaro.jerez@humanagt.org

Generalidades

En términos generales podría afirmarse que cuando como médicos, no epileptólogos, tratamos a un paciente que sufre de epilepsia tendemos a hacerlo, con demasiada frecuencia,

bastante a la ligera. Esto adquiere más relevancia cuando lo vemos desde el punto de vista del examen psiquiátrico. Desde esta perspectiva, si bien es cierto es muy importante evaluar la carga que la enfermedad constituye para la calidad de vida del paciente, no menos importante es tomar en consideración y detectar la existencia de comorbilidades.

En lo referente al impacto de la epilepsia sobre la calidad de vida del paciente, merece ser destacado el rol tan importante desempeñado por el miedo, la inseguridad, la vergüenza y la culpa que se van apoderando de estos pacientes gradualmente hasta que terminan por arrebatarles todas las herramientas necesarias para la sociabilización.

Si analizamos la realidad de los pacientes con epilepsia desde esta perspectiva, nos daremos cuenta que el panorama es realmente desalentador, y estas mismas emociones que terminan minando su autoestima y autoconfianza, las encontramos repetidas entre sus familiares. Desafortunadamente, esta es una tragedia que se repite de forma cotidiana en diferentes puntos de orbe.

Estudios de calidad de vida en epilepsia realizados por nuestro equipo de investigación nos brindan una panorámica muy interesante de la situación de la Epilepsia en Guatemala:

> Un reciente estudio, cuyos resultados fueron publicados en el Congreso de las Epilepsias (Guatemala, noviembre 2013), realizado por nuestro grupo de estudio [1] incluyó los pacientes atendidos en la Consulta Externa de Humana* entre el 16 y 31 de abril de 2013.

* Humana es el único centro de referencia en Guatemala para el diagnóstico y tratamiento de la Epilepsia de difícil control según convenio ministerial número DA-08-2011.

Los pacientes que se presentaron a solicitar asistencia médica por primera vez a la Consulta Externa fueron invitados a participar en el estudio (por medio de un consentimiento informado) y se les solicitó completar una serie de herramientas entre las que se incluye el QOLIE-31† y QOLIE-AD48‡ (según la edad del paciente), además un cuestionario autoadministrable, CSPT versión 2.0§; entre otras herramientas de medición, todo esto mientras esperaban ser atendidos.

† La escala QOLIE-31 es la versión corta del inventario original QOLIE-89, es utilizada para el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud en adultos (mayores de 18 años). Este formulario es auto-administrado. Consta de 31 preguntas acerca de la salud y actividades diarias del paciente. Contiene 17 ítems múltiples que miden calidad de vida, bienestar emocional, limitaciones de rol por problemas emocionales, apoyo social, aislamiento social, energía/fatiga, preocupación por las convulsiones, efectos de los medicamentos, salud general, trabajo/impulsos/función social, atención/concentración, lenguaje, memoria, función física, dolor, limitación de roles debido a problemas físicos, y las percepciones de salud.

‡ El Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia, escala para adolescentes (QOLIE-AD-48) es un cuestionario para evaluar calidad de vida en adolescentes (11 a 16 años) con epilepsia. El cuestionario consta de 48 preguntas en dos partes que revisa aspectos relacionados con la vida del paciente y sus actividades diarias. La primera parte se refiere a aspectos de la salud general y la segunda a los efectos de la epilepsia y las drogan antiepilépticas.

§ Este cuestionario fue desarrollado por el Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña para evaluar el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento recibido. Las preguntas son directas y específicas, con un espectro de opciones de respuestas que van de la máxima insatisfacción (0) a la máxima satisfacción (100); además, la forma gráfica y numérica de sus respuestas ayuda a evitar la confusión por parte del paciente, evitando el sesgo por incomprensión de múltiples opciones que a veces podrían no encontrarse bien definidas.

Todos los pacientes que aceptaron completar los cuestionarios fueron incluidos en el estudio, no se aplicaron criterios de exclusión.

El estudio incluyó un total de 31 pacientes ambulatorios que aceptaron completar el cuestionario, la muestra quedó constituida por un 51.61% de hombres y 48.39% de mujeres.

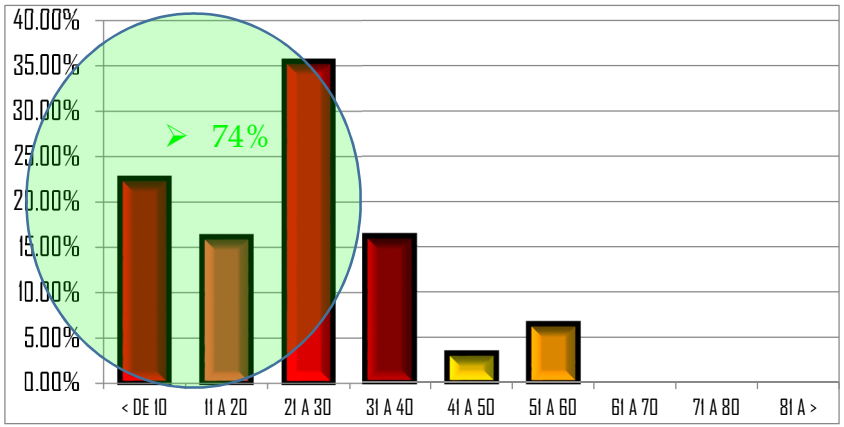
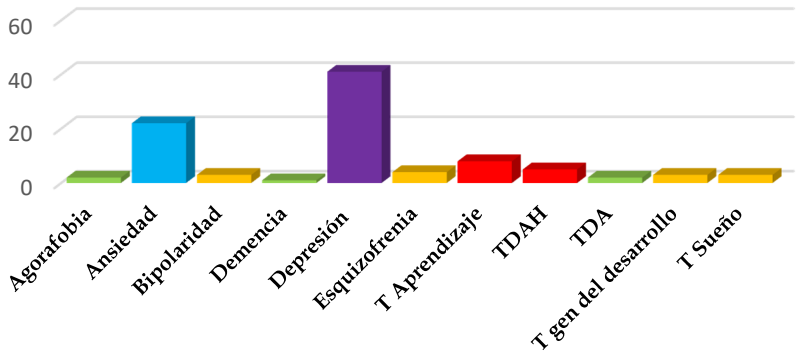


Figura 1.: Distribución etaria de la población estudiada.

La distribución etaria (ver figura 1) muestra que más del 70% de la población estudiada es menor de 30 años, lo cual puede ayudarnos a comprender la magnitud del impacto de la carga estigmatizante. Además también nos da la oportunidad de identificar estos grupos como poblaciones más vulnerables.

Las patologías observadas con más frecuencia se incluyen en la figura 2, donde destaca la diferencia marcada en la presencia de dos patologías: depresión y ansiedad (ver figura 2).

Figura 2.: Comorbilidades más frecuentes en pacientes epilépticos.



En pocas palabras, aunque la epilepsia ha sido nuestro compañero de viaje desde que tenemos memoria, aún no hemos logrado aprender a vivir con ese pasajero (es más, ni siquiera le conocemos bien); y se presenta con mucha frecuencia —de forma comórbida— con una amplia variedad de patologías psiquiátricas, las cuales pueden preceder o suceder al aparecimiento de la patología ictal, la que a su vez puede ver complicado su curso evolutivo y el pronóstico por la presencia de estas comorbilidades y viceversa.

En Guatemala, contrario a lo que se cree, más que por su alta prevalencia, el problema se ve exacerbado por la escasa educación que se tiene sobre la enfermedad, las crisis y los tratamientos utilizados, no sólo a nivel del público en general sino entre los mismos profesionales de la salud, donde predominan muchos tabúes respecto de la misma.

Lo anterior, lamentablemente pone en evidencia el vergonzoso fracaso de las autoridades y personalidades que han estado encargadas de dar a conocer la epilepsia entre la población hasta la fecha.

La epilepsia es un espectro de trastornos caracterizados por la presencia de diferentes tipos de convulsiones las cuales tienen una característica recurrente; es uno de los problemas neurológicos más frecuentes, cuya prevalencia ha sido estimada entre 0.5 y 1.5% [2], aunque esta prevalencia puede variar dependiendo de la metodología empleada y la población estudiada.

Aunque la característica más relevante de la enfermedad se expresa por la tendencia a sufrir convulsiones, su espectro clínico incluye una amplia variedad de comorbilidades neuroconductuales [3]. Estas comorbilidades pueden compartir diferentes mecanismos genéticos, ambientales, biológicos, sociales y psicológicos en la fisiopatología de la epilepsia [4, 5].

Diversos estudios han reportado diferentes datos con respecto de la prevalencia de estrés psicológico y comorbilidades psiquiátricas en los pacientes que padecen epilepsia [6, 7, 8, 9].

La prevalencia de comorbilidades psiquiátricas es mucho más alta en pacientes epilépticos cuando se les compara con la población general [10, 11, 12] se ha reportado entre el 20 y 40% de pacientes epilépticos, y esta puede duplicarse en poblaciones más susceptibles [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Afortunadamente, en las últimas décadas los epileptólogos han reconocido cada vez más la importancia de identificar y tratar las comorbilidades psiquiátricas en los pacientes con epilepsia [11], las cuales van a tener un impacto negativo en la calidad de vida del paciente afectado [19], en la capacidad de tolerancia de las drogas anticonvulsivantes, así como en la pobre respuesta de las convulsiones al tratamiento farmacológico y quirúrgico [20, 21], incremento del riesgo suicida [22], y otros.

Al evaluar las comorbilidades psiquiátricas de la epilepsia, inevitablemente vamos a tropezar con una serie de obstáculos (estas dificultades se evidencian en la multiplicidad de definiciones del concepto de "comorbilidad" en psiquiatría en distintos estudios) [23]:

1. En primer lugar podemos destacar la existencia de diferentes definiciones del concepto "comorbilidad", esto en gran medida es debido a la falta consenso en psiquiatría respecto a la forma de entender la mayoría de patologías psiquiátricas (modelos categoriales vs. modelos dimensionales); también pueden surgir diferencias dependiendo del tipo de población estudiada y las diferentes formas de observación y evaluación (tipo de estudio, herramientas utilizadas para el diagnóstico, etc…)
2. Otro obstáculo es la ausencia de herramientas válidas que nos permitan objetivar nuestras apreciaciones en este tipo de población, lo cual lleva a la extrapolación de valores obtenidos en otras poblaciones, con un inobjetable factor de sesgo.

De cualquier forma, independientemente de que se compartan mecanismos fisiopatológicos y genéticos, padecer epilepsia acarrea una serie de factores psicológicos, sociales y ambientales que aumentan la vulnerabilidad psiquiátrica de las personas afectadas [24], y que llevan a estas personas a expresar deferentes formas y magnitudes de casi cualquier trastorno psiquiátrico y del comportamiento.

En términos generales, los pacientes afectados de epilepsia pueden presentar comorbilidad con toda la gama de patologías psiquiátricas, de hecho la presencia de patologías psiquiátricas es más frecuente en pacientes epilépticos que en la población general; sin embargo, debido a la limitación

de espacio de este capítulo, vamos a enmarcar nuestra exposición en las complicaciones más frecuentes, es decir: enfermedades afectivas y ansiedad.

Enfermedades afectivas

La prevalencia de trastornos afectivos en pacientes epilépticos varía de 8 a 62% dependiendo del abordaje metodológico utilizado [25, 26, 27]. De estos, la comorbilidad más frecuente es la depresión.

De hecho, la depresión en este grupo de población es tan frecuente que Hipócrates (hace más de 400 años) postulaba:

> "*los melancólicos ordinariamente se vuelven epilépticos; y los epilépticos, melancólicos*" [28].

Se ha reportado que casi la mitad de las personas con epilepsia de difícil control o no controlada experimentan depresión [29]. La depresión es más frecuente en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal asociada a esclerosis hipocampal [30, 31, 32, 33, 34]. En estudios más recientes, la prevalencia de depresión en pacientes con convulsiones recurrentes se ha reportado entre 20 y 80% [35, 36].

Entre los factores que más se han asociado a depresión en diferentes estudios se incluyen: desocupación, presencia de una condición discapacitante subyacente (con tratamiento) y severidad de la epilepsia [37, 38, 39, 40].

Además, la presencia de depresión en sujetos con epilepsia se ha asociado a: pobre calidad de vida [6, 41], conducta suicida [42], pobre control de las convulsiones [43], desempleo [42], presencia de otras condiciones patológicas crónicas [42], percepción de estigma [44] y pobre efecto del tratamiento anticonvulsivante [42].

La depresión comórbida representa un aspecto muy importante en el manejo de las personas con epilepsia que se asocia a pobre calidad de vida [4], al extremo que ha sido considerado el predictor más importante de la calidad de vida, incluso con más poder predictivo que la frecuencia actual de las convulsiones [45, 46, 47]. Por otro lado, la depresión comórbida parece representar un predictor de pobre pronóstico [4].

Las personas con epilepsia y depresión son más susceptibles de experimentar efectos colaterales de las drogas anticonvulsivantes [48, 49] y más frecuentemente son refractarios al tratamiento [50], además tienen peor pronóstico después de la cirugía de epilepsia [51] cuando se les compara con pacientes epilépticos que no padecen de depresión.

Aunque la depresión suele ser un trastorno comórbido, algunas veces puede presentarse como un efecto adverso del tratamiento anticonvulsivante o de las combinaciones de medicamentos [52, 53].

Contrario al criterio predominante durante los siglos precedentes, hoy en día sabemos que la depresión es un problema biológico con claras e irrefutables alteraciones moleculares, sin embargo también es importante considerar una serie de factores psicosociales que predisponen al paciente epiléptico a padecer de depresión, entre estos se han mencionado: dificultades adaptativas, limitaciones y restricciones en ambientes sociales impuestos por la enfermedad, naturaleza impredecible de las convulsiones y de los sentimientos asociados de desamparo y pérdida de control sobre la propia vida [54, 55, 56].

En el esfuerzo de la comunidad científica por explicarse las altas tasas de depresión en pacientes con epilepsia, han surgido una serie de datos muy interesantes relacionando su

prevalencia con diferentes aspectos de la enfermedad. Así se ha llegado a datos que reflejan una mayor incidencia de depresión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal; asimismo también se ha relacionado con el tipo de convulsión: más frecuente en pacientes con convulsiones parciales complejas secundariamente generalizadas [57].

Aunque el diagnóstico de depresión no debería presentar problemas, en la práctica cotidiana este es un ejercicio que suele no resolverse adecuadamente.

Los síntomas depresivos, aunque son muy conocidos y fácilmente reconocibles, suelen muchas veces pasarse por alto u omitirse durante la evaluación del paciente epiléptico, lo que genera un pobre reconocimiento de los mismos por parte del clínico, lo cual se refleja en la existencia de sub-registro.

En términos generales, los síntomas depresivos más frecuentes se resumen en la tabla 1, sin embargo dado la abundancia de información existente referente al diagnóstico de la depresión, no vamos a detenernos a revisar exhaustivamente la sintomatología o las características clínicas de la misma. Sólo es necesario hacer una aclaración: contrario a lo que la mayoría cree no existen síntomas más importantes o de mayor peso diagnóstico que otros, todos los síntomas son importantes, lo cual no implica que el paciente afectado deba presentarlos todos.

La causa del pobre reconocimiento de los síntomas depresivos podría hallarse relacionada, por una parte, con la omisión de la búsqueda de los mismos durante el interrogatorio del paciente.

Generalmente, el epileptólogo enfoca su atención a la elaboración detallada de la semiología de las crisis, y si el pa-

ciente no luce francamente depresivo, o si este último omite hablar acerca de la existencia de sintomatología depresiva, puede obviarse la pesquisa de tales síntomas.

Por otra parte, el paciente con epilepsia y su familia se hallan, a su vez, más enfocados en la frecuencia o gravedad de las crisis que en la presencia de síntomas anímicos, los cuales muchas veces suelen asumirse como algo "normal" dentro del cuadro clínico de la enfermedad, y además, no revisten (ni para el paciente, ni para sus familiares) la importancia o gravedad de las crisis ictales.

Por último, también es importante destacar que, los síntomas depresivos, es este grupo de población suelen presentarse de formas atípicas; y, aunque con más frecuencia los síntomas depresivos suelen presentarse de forma independiente a las convulsiones, muchas veces guardan una relación temporal con las mismas.

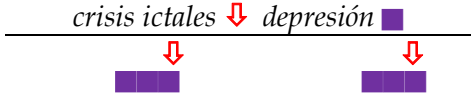
Tabla 1.
Síntomas de depresión.

Afecto depresivo
Agitación o enlentecimiento psicomotriz
Alucinaciones
Anhedonia
Ansiedad
Apatía
Cambios en el apetito
Deseos de morir
Desesperanza
Dificultad para concentrarse
Disminución de autoestima
Disminución de la memoria
Disminución del deseo sexual o sexualidad compulsiva
Disminución del interés en todas las actividades, incluso las placenteras
Fatiga o pérdida de energía
Ideas de culpa y ruina
Ideas delirantes de todo tipo
Ideas hipocondríacas
Ideas o actos suicidas
Insomnio, hipersomnia o fragmentación del sueño
Irritabilidad
Preocupación excesiva
Sensación de tristeza o vacío
Sentimientos de desamparo o falta de sentimientos

Lo anterior ha llevado a proponer la existencia de depresiones pre-ictales, ictales, post-ictales e inter-ictales.

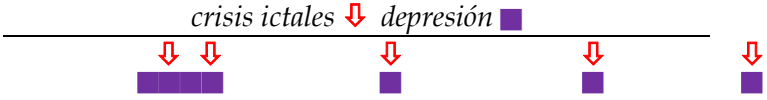
En la depresión pre-ictal (fig. 3) la caída del estado de ánimo precede a las crisis convulsivas, en algunos casos esta caída del estado anímico suele preceder en uno o más días a las crisis ictales constituyéndose en una especie de síntomas prodrómicos caracterizados por disforia e irritabilidad [58].

Figura 3.: Depresiones pre-ictales



La depresión ictal (fig. 4) es más frecuente en pacientes con epilepsia témporo-límbica donde la actividad epiléptica ictal involucra a la amígdala, se puede observar en un 15% de los pacientes con aura, en los cuales la mayor parte de esta aura puede estar constituida en unos por angustia intensa e incomprensible, y en otros por una sensación de tristeza profunda inexplicable [59, 60].

Figura 4.: Depresiones ictales



La depresión post-ictal (Fig. 5) suele observarse en pacientes con epilepsia focal refractaria, de los cuales hasta un 40 a 50% pueden presentar este tipo de sintomatología, incluyen un 13% que puede desarrollar ideación suicida. Estas suelen ser depresiones de corta duración que pueden presentarse hasta una semana después de la crisis ictal [61, 62].

Figura 5.: Depresiones post-ictales

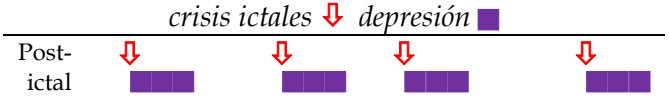
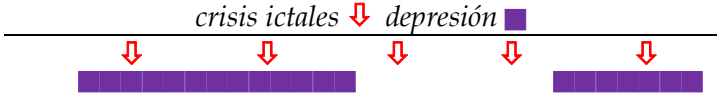


Figura 6.: Depresiones Inter-ictales



Los síntomas depresivos inter-ictales (Fig. 6) constituyen la forma más común de depresión en pacientes con epilepsia, los síntomas depresivos no se hallan relacionados en el tiempo con las crisis ictales.

Aunque, como señalaba en los párrafos precedentes, el reconocimiento de la depresión suele acarrear alguna dificultad a la hora de hacer el diagnóstico; los verdaderos problemas surgen a la hora de dar tratamiento a un paciente con depresión; ejercicio que, a su vez, se asume con demasiada simpleza y en no pocas oportunidades lleva a un empeoramiento del cuadro clínico, tanto desde el punto de vista de las crisis ictales, como de la sintomatología anímica.

La conducta usual ante el reconocimiento de la existencia de depresión en un paciente con epilepsia suele ser el inicio de tratamiento con un antidepresivo. Esta conducta asumida con ligereza y sin una adecuada reflexión, podría acarrear consecuencias desastrosas para el paciente.

Antes de iniciar un antidepresivo a un paciente deprimido es importante descartar el diagnóstico de trastorno bipolar (patología bastante frecuente en este grupo de población), pues –en principio- la depresión bipolar no debería tratarse con antidepresivos.

Un buen número de fármacos anticonvulsivantes poseen propiedades estabilizadoras del estado anímico, y se usan como tales en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar (divalproato, carbamazepina, lamotrigina son ampliamente utilizados en psiquiatría con este propósito),

cuando durante el tratamiento de la epilepsia se omite alguno de estos fármacos pueden sobrevenir síntomas anímicos en los sujetos vulnerables o susceptibles. Mientras tanto, también existen anticonvulsivantes con un efecto depresiogénico documentado (fenobarbital, primidona, vigabatrina, tiagabina, felbamato y algunos incluyen en este grupo al topiramato) [63].

Aparte del hecho de que algunos antidepresivos pueden incrementar la frecuencia y severidad de las convulsiones, el uso de antidepresivos en pacientes bipolares afectados de epilepsia aumenta la frecuencia de ciclado, favorece los virajes anímicos, puede dar origen a síntomas mixtos y puede incrementar el riesgo suicida.

Además, las interacciones entre antidepresivos y anticonvulsivantes es algo que siempre debe de tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un medicamento de este tipo. La mayoría de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son a su vez inhibidores del sistema microsomal hepático de isoenzimas CYP450 (particularmente fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), esto podría llevar a la acumulación de niveles tóxicos de los anticonvulsivantes metabolizados por este sistema. Los antidepresivos con menos riesgo de interacciones son citalopram, escitalopram (S-citalopram) y venlafaxina [64]. Por este motivo, siempre que se asocie un antidepresivo a un paciente bajo tratamiento con fármacos anticonvulsivantes deberá cuantificarse los niveles séricos de los últimos para poder ajustar las dosis adecuadamente.

En el ámbito de la psiquiatría, el uso de la terapia electro convulsiva (TEC) es un recurso considerado por un grupo de psiquiatras ante la presencia de determinadas condicio-

nes entre las que se incluye algunas formas graves de depresión a las cuales se refieren como "depresiones resistentes", concepto vago y no muy claro que ha llevado en algunos entornos a abusar de esta técnica. En fin, en pacientes epilépticos la terapia electro convulsiva está contraindicada por el riesgo de desencadenar un status epilepticus.

En realidad el concepto de "depresión resistente" viene a ser algo así como la "fiebre de etiología no determinada" que lo que la mayor parte de veces denota es la incapacidad del médico para diseñar una estrategia terapéutica efectiva. Existen innumerables estrategias de potenciación del efecto antidepresivo que podrían muy bien implementarse (facilitación de cofactores para favorecer las reacciones neuroquímicas, incrementar el aporte de grupos metilo para las reacciones de transmetilación, y un muy largo etcétera…) antes de considerar a un paciente deprimido "resistente al tratamiento"

Por otro lado, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTCr), es otra técnica desarrollada para el tratamiento de la depresión [64, 65, 66] y otros trastornos psiquiátricos [67, 68, 69, 70]. Su uso se remonta a mediados de la década de los 80's, es una técnica no invasiva y no convulsiva. La técnica consiste en un pulso de corriente generado por una bobina en el estimulador, esta genera un campo magnético variable sobre el cuero cabelludo. El mecanismo de acción exacto aún no ha sido aclarado y aunque ha sido utilizada con éxito aún hacen falta estudios epidemiológicos grandes [71].

Por último, en casos de depresiones severas "resistentes al tratamiento" [72, 73] se ha utilizado la estimulación vagal (VNS). La estimulación vagal se ha usado ampliamente

para el tratamiento de la epilepsia refractaria y existe abundante literatura al respecto [65, 74, 75, 76, 77, 78], así como en otras patologías [79, 80, 81]. También, la neurocirugía se utiliza en formas severas de trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad severos y depresiones graves resistentes al tratamiento convencional [82].

Estas técnicas señaladas en los párrafos precedentes (TEC, EMTCr, VNS y neurocirugía), aunque se han utilizado con éxito en casos específicos, en ningún momento pueden considerarse una opción de primera línea para el manejo de la depresión en pacientes con epilepsia, además cada una de ellas posee limitaciones específicas.

Otro aspecto a considerar de manera detenida con la depresión en este grupo de población es el riesgo suicida:

> El suicidio alrededor del mundo es una de los mayores problemas de salud pública. El riesgo relativo de suicidio en una persona deprimida es de 3.2 [83] En los pacientes suicidas se ha encontrado historia familiar de enfermedades psiquiátricas y suicidio [84].
>
> Desde el punto de vista psiquiátrico, los intentos suicidas son más frecuentes en los pacientes bipolares que en los depresivos unipolares. Sin embargo, en este grupo de población cuando presentan comorbilidad psiquiátrica el riesgo de suicidio es aún mayor; encontrándose, por ejemplo, un incremento de hasta 25 veces el riesgo suicida en pacientes con crisis parciales complejas del lóbulo temporal [85].

Los factores más fuertemente asociados al suicidio son [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]:

1. Antecedentes de intentos previos.
2. Antecedentes heredofamiliares de suicidio.

3. Consumo de alcohol o drogas.
4. Primeros seis meses después del diagnóstico.

Según meta análisis recientes: Los antidepresivos en el corto plazo aumentan la suicidabilidad. [94, 95, 96, 97].

El número de intentos suicidas es 7.5 veces más alto en pacientes tratados con antidepresivos en monoterapia al compararlos con los que sólo toman estabilizadores del estado de ánimo [78, 98].

Otro aspecto importante en el que vale la pena insistir es en el hecho que algunos fármacos anticonvulsivantes como Vigabatrina, Tiagabina, Topiramato y los barbitúricos deben utilizarse con mucho cuidado en pacientes con depresión ya que estos pueden asociarse a empeoramiento de los síntomas psiquiátricos lo cual puede incluir el aparecimiento de ideación suicida.

En términos generales, el tratamiento de la depresión en un paciente epiléptico no es tarea sencilla y hay muchos aspectos que deben considerarse, por lo tanto es preferible referirlo a un psiquiatra calificado para tratar este tipo de cuadros. Esto es particularmente válido si el paciente presenta ideación suicida, síntomas psicóticos o escasa respuesta al tratamiento convencional.

Ansiedad

Aunque los trastornos de ansiedad son la segunda comorbilidad psiquiátrica más frecuente en pacientes epilépticos [11] en quienes es dos veces más frecuente que en la población general [99], su importancia aún es desapercibida en muchos ambientes, esto generalmente se traduce en el he-

cho de que muchas veces esta comorbilidad no es reconocida ni tratada a pesar del impacto negativo sobre la vida del paciente [100].

En un estudio basado en una población canadiense, se encontró una prevalencia de cualquier trastorno de ansiedad en pacientes con epilepsia del 22.8% [101]; nuestro grupo de estudio, en HUMANA, ha encontrado una prevalencia de ansiedad entre la población de pacientes epilépticos en tratamiento en nuestro Centro, de 22% (ver figura 2, página 71).

Los trastornos de ansiedad pueden manifestarse en casi todas sus formas en este tipo de pacientes. En el estudio de Brandt [66] se encontró las siguientes tasas en su muestra: del 100% de pacientes que presentaron trastornos de ansiedad: se encontró fobia social en el 7.2% (vs. 1.24% tasa de prevalencia en la población general); fobia específica en 6.2% (vs. 4.8% en la población general); trastorno de pánico en 5.1% (vs. 1.1% en la población general); trastorno de ansiedad generalizada en 3.1% (vs. 1.2% en la población general); trastorno de ansiedad no especificado en 2.1% (vs. 1.3% en la población general); trastorno obsesivo-compulsivo 1.0% (vs. 0.4% en la población general) y trastorno de estrés post-traumático en 1.0%.

La ansiedad es una experiencia normal en el ser humano; todos hemos experimentado ansiedad en diferentes situaciones (nuestra primera cita con alguien que nos gusta, al solicitar un aumento de sueldo, antes de un examen, etc...). Sin embargo cuando esta se presenta en ausencia de un estímulo real o la intensidad de la misma no es acorde a la intensidad del estímulo, esta se convierte en un problema que necesita de tratamiento adecuado.

Desde una perspectiva molecular, la ansiedad se origina en la disminución de la acción inhibitoria del sistema GABA-érgico, también se han descrito alteraciones en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, así como en los receptores de benzodiacepinas [81].

El componente psicológico básico de la ansiedad es el miedo, generalmente este miedo es provocado por una amenaza que aún no ha sucedido. En el paciente epiléptico el miedo a una convulsión inesperada, a la humillación después de una convulsión –particularmente si ocurre incontinencia- y los sentimientos de alienación al trabajo y situaciones sociales, suele ser la respuesta emocional más común. Este miedo se acompaña, además de la sensación de tensión o "nerviosismo", de una serie de signos y síntomas que suelen referirse con más frecuencia al sistema circulatorio (taquicardia, dolor u opresión torácica), respiratorio (hiperventilación, etc.); gastrointestinal (náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales inespecíficas, etc...) así como una serie de síntomas autonómicos. También es frecuente la dificultad para conciliar el sueño.

En muchos casos la ansiedad puede ir asociada a síntomas depresivos, formando parte del espectro afectivo [102, 103, 104].

En términos generales, el diagnóstico de un trastorno de ansiedad no debería de presentar problemas, ya que su identificación se facilita al poner atención a los síntomas del paciente, el problema diagnóstico más frecuente viene dado por la impaciencia del médico al no escuchar las quejas del paciente. Sin embargo, no puede decirse lo mismo respecto del tratamiento.

Es una práctica muy frecuente el uso de benzodiacepinas de vida media corta para el tratamiento sintomático de la

ansiedad, las cuales muchas veces se prescriben con demasiada ligereza y sin pensar en las consecuencias de este tipo de conducta sobre la vida del paciente. Aunque su uso resulta particularmente atractivo en este grupo de pacientes (por su efecto tanto ansiolítico como anticonvulsivante), estas deberían evitarse en el tratamiento a largo plazo, dado que luego de su uso prolongado generalmente terminan convirtiéndose en un verdadero problema, y la retirada de estas no es tan fácil como la prescripción de las mismas. Además es importante considerar el riesgo de convulsiones con la retirada de estas moléculas en este grupo de pacientes, así como el riesgo de depresión con el uso a largo plazo.

Hoy en día existen suficientes recursos dentro del arsenal terapéutico que facilitan el manejo de este tipo de desórdenes.

Generalmente la primera elección del tratamiento suele ser un antidepresivo de tipo serotoninérgico (Citalopram, Escitalopram, Sertralina, etc…). En este sentido también son efectivos los antidepresivos duales (Venlafaxina, Mirtazapina, etc…). Siempre es importante considerar que para este grupo de pacientes son válidas las observaciones puntualizadas en el apartado dedicado al tratamiento de la depresión con antidepresivos.

Nuevamente, si el paciente tiene antecedentes familiares de depresión, ha tenido más de dos episodios depresivos previos, su primer episodio depresivo fue antes de los 25 años, ha tenido depresión o psicosis post-parto o se le ha diagnosticado trastorno bipolar, debería de evitarse el uso de antidepresivos y buscar otra opción.

Una opción muy efectiva para el tratamiento de la ansiedad es el uso de pregabalina, desafortunadamente su uso puede dificultarse en pacientes de muy escasos recursos, además,

la pregabalina podría empeorar algunas formas de epilepsias (ausencias, mioclonías) en estos últimos el uso de una benzodiacepina de vida media larga (como clonazepam) podría resultar una opción más razonable.

De cualquier manera el paciente epiléptico ansioso que presenta problemas para el diagnóstico o el tratamiento debería ser referido a un centro especializado en el tratamiento de la epilepsia, en Guatemala el único centro de este tipo es el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

Referencias

[1] Rodenas G, Lara Girón JC, Jerez Magaña AA. Informe de satisfacción del paciente atendido en humana. (Datos pendientes de

publicar en el "Simposio de las Epilepsias 2013" a celebrarse en Guatemala, Nov 2013).

[2] Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 165-170.

[3] Elger CE & Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epiliepsy Behav.* 2008 12: 501-539.

[4] Gaitatzis A, Trimble MR & Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2004; 110: 207-220.

[5] Hermann B, Seidenberg M & Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol.* 2008; 7: 151-160.

[6] Gilliam FG, Hecimovic H & Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health and function in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (Suppl. 4): S26-S30

[7] Collings JA. Epilepsy and well-being, Faculty of Health, Scences and Social Studies, Department of Social Studies, Leeds Polytechnic, England. *Social Science & Medicine.* 1990; 31 (2): 165-170.

[8] Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T & Myschaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50 (5): 1059-1066.

[9] Suurmeijer TPBM, Reuvenkamp MF & Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (9): 1160-1168.

[10] Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK & Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11: 118-124.

[11] Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M & Norouzian M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure.* 2006; 15: 476-482

[12] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J & Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia.* 2007; 48: 2336-2344

[13] Blumer D, Wakhlu S, Davies K & Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia.* 1998; 39: 478-486.

[14] Davies S, Heyman L & Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45: 292-295.

[15] Perini GI, Tosin C, Carraro C, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 61(6): 601-605.

[16] Silberman EK, Sussamn N, Skillings G & Callanan M. Aura phenomena and psychopathology: a pilot investigation. *Epilepsia.* 1994; 35: 778-784

[17] Tellez-Zenteno JF, Wiebe S & Patten SB. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population based analysis. *Epilepsia.* 2005; 46: 264-265.

[18] Pond DA & Bidwell BH. A survey of epilepsy in fourteen general practices: II. Social and psychological aspects. *Epilepsia.* 1960; 1: 285-299.

[19] Gilliam FG. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neuroology.* 2002; 58 (Suppl 5): S9-S19.

[20] Kanner AM, Byrne RW, Chicharro AV, Wuu J & Frey M. Is a lifetime psychiatric history predictive of a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy? *Neurology.* 2009; 72: 793-799.

[21] Petrovski CEI, Szoecke NC, Jones NC, Salzberg LJ, Sheffield RM, Huggins RM & O'Brien TJ. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology.* 2010; 75: 1015-1021.

[22] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen P, Sidenius P & Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: A population-based case-control study. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 693-698.

[23] Bragatti JA, Machado Torres C, Gomes Londero R, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord.* 2010; 12 (4): 283-291.

[24] Williams D. The psychiatry of the epileptic. *Proc Royal Soc Med.* 1963; 56: 707-710.

[25] Barry JJ. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 44 (Suppl. 4): S30-S40.

[26] Hermann B, Seidenberg M & Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia.* 2000; 41 (Suppl. 2): S31-S41.

[27] Wiglusz MS, Cubala WJ, Galuszko-Wegielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K & Landowski J. Mood disorders in epilepsy – diagnostic and methodological considerations. *Psychiatr Danub.* 2012; 24 (Suppl 1): S44-S50.

[28] Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Mental Sci.* 1934; 80: 1-42.

[29] Hoppe C & Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nature Rev Neurol.* 2011; 7 (8): 462-472.

[30] Rodin EA, Katz M & Lennox K. Differences between patients with temporal lobe seizures and those with other forms of epileptic attacks. *Epilepsia.* 1976; 17(3): 313-320.

[31] Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia.* 2010; 51: 1309-1313.

[32] Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46 (Suppl. 4): S45-S49.

[33] Shamim S, Hasler G, Llew C, Sato S & Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia.* 2009; 50: 1067-1071.

[34] Kandratavicius L, Ruggiero RN, Hallak JE, Garcia-Carraisco N & Pereira Leite J. Pathophysiology of mood disorders in temporal lobe epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 34 (Suppl. 2): S233-S245.

[35] Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(3): 388-398.

[36] Miller JM, Kustra RP, Vuong A, Hammer AE & Messenheimer JA. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs.* 2008; 68(11): 1493-1509.

[37] Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C & Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia.* 1997; 38 (3): 353-362.

[38] Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P & Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia.* 1996; 37 (2): 148-161.

[39] Khan KH & Tahir MH. Depression among epileptic patients. *Prof Med J.* 2005; 12 (3): 317-321.

[40] Senol V, Soyuer F, Arman F & Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10 (1): 96-104.

[41] O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW & Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 211-214.

[42] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM & Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 44 (Suppl. 3): S31-S38.

[43] Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK & Kerr MP. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 213-219.

[44] Adewuya AO & Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 342-347.

[45] Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K & Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology.* 2004; 62: 258-261.

[46] Gilliam FG, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G & Schrodt R. Patient validate content of epilepsy specific quality of life measurement. *Epilepsia.* 1997; 38: 233-236

[47] Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, et al. The relationships of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol.* 1995; 52: 997-1003.

[48] Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, for the Epilepsy Impactc Project Group. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 515-521.

[49] Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia.* 2007; 48 (Suppl. 9): 20-22

[50] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ & Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75 (2-3): 192-196.

[51] Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21: 190-194.

[52] McGuire AM, Duncan JS & Trimble MR. Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1992; 33 (1): 128-134.

[53] Trimble MR, Ring HA & Schmitz B. Neuropsychiatric aspects of epilepsy. En Neuropsychiatry, Fogel BS, Schiffer RB & Rao SM, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, Md, USA. 2002; p.771-803

[54] Kanner AM & Balabanov AJ. Pharmacotherapy of mood disorders in epilepsy: the role of newer psychotropic drugs. *Curr Treat Options Neurol.* 2005; 7: 281-290.

[55] Quiske A, Helmstaedter C, Lux S & Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy in related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000; 39: 121-125

[56] Sahar N. Assessment of psychological distress in epilepsy: Perspective from Pakistan. *Epilepsy Res and Treat.* 2012; doi:10.1155/2012/171725.

[57] Dikmen S, Hermann BP, Wilensky AJ & Rainwater G. Validity of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) to psychopathology in patients with epilepsy. *J Nerv Ment Dis.* 1983; 171(2): 114-122.

[58] Blanchet P & Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis.* 1986; 174: 471-476.

[59] Weil AA. Ictal emotions occurring in temporal lobe dysfunction. *Arch Neurol.* 1959; 1: 87-97.

[60] Daly D. Ictal affect. *Am J Psychiatry.* 1958; 115: 97-108.

[61] Krishnamoorthy ES, Trimble MR & Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 349-353.

[62] Kanner AM, Soto A & Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.* 2004; 62: 708-713.

[63] Barry JJ, Lembke A, Gisbert PA, et al. Affective disorders in epilepsy. En: Ellinger AB & Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 203-247.

[64] Kanner AM & Gidal BE. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of psychotropic drugs with antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83: 397-416.

[65] Barry JJ, Lembke A & Bullock KD. Current status of the utilization of antiepileptic treatments in mood, anxiety and aggression: drugs and devices. *Clin EEG Neurosci.* 2004; 35(1): 4-13.

[66] Pelliciari MC, Cordone S, Marzano C, et al. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 433.

[67] Noda Y, Daskalakis ZJ, Ramos C & Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation to maintain treatment response to electroconvulsive therapy in depression: a case series. *Front Psychiatry.* 2013; 4: 73.

[68] Udupa K & Chen R. Motor cortical plasticity in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013; 4: 128

[69] Nam DH, Pae CU & Chae JH. Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013; 11(2): 96-102.

[70] Subramanian P, Burhan A, Pallaveshi L & Rudnik A. The experience of patients with schizophrenia treated with repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations. *Case Rep Psychiatry.* 2013: 183582.

[71] Saiote C, Turi Z, Paulus W & Antal A. Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 435.

[72] Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013; 11(2): 53-59.

[73] Rong PJ, Fang JL, Wang LP, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2013; 12: 255.

[74] Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B & Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices.* 2013; 6: 17-35.

[75] Terra VC, Nisyiama MA, Abrão J, et al. Epileptologists probe vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: a promise against unexpected death in epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(12): 953-955.

[76] Ge Y, Hu W, Liu C, Zhang JG & Meng FG. Brain stimulation for treatment of refractory epilepsy. *Chin Med J.* 2013; 126(17): 3364-3370.

[77] He W, Jing XH, Zhu B, et al. The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats. *BMC Neurosci.* 2013; 14: 85.

[78] Vrielynck P. Current and emerging treatments for absence seizures in young patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 963-975.

[79] Benedetti-Isaac JC, Torres-Zambrano M, Alcalá-Cerra G & Gutiérrez-Paternina JJ. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in a patient with Mowat-Wilson síndrome. *Neurol India.* 2013; 61(3): 306-307.

[80] Mosqueira AJ, López-Manzanares L, Canneti B, et al. Estimulación del Nervio vago en pacientes migrañosos. *Rev Neurol.* 2013; 57(2): 57-63.

[81] Sun P, Zhou K, Wang S, et al. Involvement of MAPK/NG-κB signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One.* 2013; 8(8): e69424.

[82] Wang H, Shen GM, Liu WJ, Huang S & Zhang MT. The neural mechanism by wich the dorsal vagal complex mediates the regulation of the gastric motility by Weishu (RN12) and Zhongwan (BL21) stimulation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013: 291764.

[83] Heeramun-Aubeeluck A & Lu Z. Neurosurgery for mental disorders: a review. *Afr J Psychiatry.* 2013; 16(3): 177-181.

[84] Nanayakkara S, Misch D, Chang L & Henry D. Depression and exposure to suicide predict suicide attempt. *Depress Anxiety*. 2013; doi: 10.1002/da.22143.

[85] Nagaraja Rao K, Kulkarni RR & Begum S. Comorbidity of psychiatric and personality disorders in first suicide attempters. *Indian J Psychol Med.* 2013; 35(1): 75-79.

[86] Barraclough B. Suicide and Epilepsy. En: Trimble MR. Epilepsy and psychiatry. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981: 72-76.

[87] Weiss E & Wolfish MG. Suicide attempts in the adolescent. *Can Fam Psysician.* 1982; 28: 773-780.

[88] Ennis J. Self-harm: 1. Suicide. *Can Med Assoc J.* 1983; 129(1): 21-27.

[89] Pérez E, Minoletti A & Blouin J. Suicidal behavior in the emergency room part 1: assessment of risk. *Can Fam Psysician.* 1985; 31: 1663-1666.

[90] Crockett AW. Patterns of consultation and parasuicide. *Br Med J.* 1987; 295(6595): 476-478.

[91] McNamee JE & Offord DR. Prevention of suicide. *CMAJ.* 1990; 142(11): 1223-1230.

[92] Shaffer D. Suicide: risk factors and the public health. *Am J Public Health.* 1993; 83(2): 171-172.

[93] Consoli A, Peyre H, Speranza M, et al. Suicidal behaviors in depressed adolesents: role of perceived relationships in the family. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2013; 7(1): 8

[94] Phuong TB, Huong NT, Tien TQ, Chi HK & Dunne MP. Factors associated with health risk behavior among school children in urban Vietnam. *Glob Health Action.* 2013; 6: 1-9.

[95] Teicher MH, Glod C & Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 1990; 147: 207-210.

[96] Stafford RS, MacDonald EA & Finkelstein SN. National patterns of medication treatment for depression, 1987 to 2001. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001; 3: 232-235.

[97] Healy D. Let them eat Prozac: The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression. New York: University Press. 2004.

[98] Nischal A, Tripathi A, Nischal A & Trivedi JK. Suicide and antidepressants: what current evidence indicates. *Mens Sana Monogr.* 2012; 10(1): 33-44.

[99] Mandour RA. Antidepressants medications and the relative risk of suicide attemp. *Toxicol Int.* 2012; 19(1): 42-46.

[100] Kimiskidis VK & Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord*. 2012; 14(3): 248-256.

[101] Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy – A prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 259-263.

[102] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J & Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia.* 2007; 48: 2336-2344.

[103] Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R & Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46, 5: 720-730.

[104] De Souza EAP & Salgado PCB. A psychological view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8, 1: 232-238.

[105] Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M & Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45, 5: 544-550.

Capítulo 7

Inhibidores de los Canales de Sodio y uso clínico en enfermedades epilépticas.

Oscar Gerardo Ramírez S.

Medicina Interna.
Neurología de adultos.
Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG).
Neurólogo de Adultos del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
Profesor de Postgrado de Medicina Interna (USAC-HGSJDD).
Profesor de Post-grado de Neurología (USAC-HGSJDD).

Resumen:

Los fármacos anticonvulsivos (FACs) bloqueadores de los canales dependientes de sodio, se hallan entre los más utilizados por médicos generales, internistas, pediatras, neurólogos y psiquiatras, en el tratamiento de enfermedades epilépticas, dolor neuropático y trastornos del espectro bipolar. Lo que hace necesaria una revisión tanto de la estructura donde actúan, como del sitio del canal, y la fase de "inactividad", en la que bloquean las corrientes persistentes de sodio. De igual forma, en este capítulo, se tratan aspectos referentes a la interacción con otros anticonvulsivos; combinaciones entre estos y su efectividad; así como la interacción con otros fármacos de uso común en la práctica clínica. Sus efectos tóxicos y potencial teratogénico. El principal objetivo parte de no tratarlos como familias químicas sino sobre la base de su acción, lo que permite conocer de antemano su efecto neuroquímico, en este caso neuromodulador

Palabras Clave:

Epilepsia, Canales de Sodio, Bloqueadores Canales de Sodio, Fenitoina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Lamotrigina, Lacosamida

Abreviaturas:
FACs = Fármacos anticonvulsivos

✉ ogramirezs@msn.com

"There still no medical cure for epilepsy. Clinical epileptology is in need a "paradigm shift" when it comes to the continuing development of therapeutics. As important first step in this conceptual evolution is differentiating between the motions of ictogenesis and epileptogenesis. All traditional therapeutics are anti-ictogenesis not discovery of antiepileptogenenics. The future of antiepileptic drug development lies in discovery of antiepileptogenic. Just as aspirin is not the drug of choice for meningitis, an anticonvulsant is not the drug of choice for epilepsy. Drug design for epilepsy needs to discover a penicillin, not more aspirins".

Donald F. Weaver. Epileptogenesis, ictogenesis and the design of future antiepileptic Drugs. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30(1): 4-7.

Introducción.

No está demás un breve recordatorio de la clasificación de los canales iónicos: a. Activados por voltaje.
b. Activados por ligandos,
c. Metabotrópicos, y
c. Mecanosensibles.

Esta división obedece al tipo de estímulo que estos necesitan para su activación:

En el primero, cambios en el voltaje de la membrana.

En el segundo, de naturaleza química, la activación obedece a la interacción de sus receptores con un ligando o substancia química (entre otros: neurotransmisores, hormonas o neurofármacos) que al interactuar producen un cambio conformacional o en los enlaces químicos.

En el tercer tipo, en realidad estamos hablando de una de las familias de receptores de glutamato, principal excitador cerebral. El metabotrópico, está relacionado con la ac-

tivación de receptores del mismo nombre acoplados a proteínas G. Modifican la respuesta de los canales de membrana y las concentraciones de segundos mensajeros como el diacilglicerol o el AMPc.

En el cuarto tipo, la activación obedece a estímulos mecánicos: presión o compresión, sobre receptores sensitivos encapsulados, a los que deforman cuando la fuerza mecánica es lo suficientemente intensa para deformarlos y generar su despolarización. La activación de los corpúsculos de Pacini es un buen ejemplo [1, 2, 3].

Hablar de los canales iónicos dependientes de voltaje en particular de sodio (Na^+), en inglés Voltage-gated sodium channels (VGSCs) [2, 3] necesariamente implica tratar sobre sus características químicas y físicas.

El número de canales de Na^+ activables por voltaje puede estimarse midiendo la cantidad total de tetrodotoxina unida de forma específica al axón en condiciones de saturación. El axón es una estructura básica para la generación de potenciales de acción. La densidad de canales de Na^+, oscila entre los distintos tipos celulares entre 35 y 500 canales por micrómetro cuadrado de membrana axónica. Muy baja en axones no mielinizados. Incluso cuando se considera para el cálculo la capa bi-lipídica que rodea al poro, el área ocupada por 500 canales es menor del 1% del total de la membrana. Sin embargo, a pesar de este pequeño número, la corriente iónica que los atraviesa durante un potencial de acción es muy intensa. Mientras mayor sea el número, y por lo tanto la densidad de los canales en la membrana axonal, mayor es la velocidad de conducción del axón y la generación de potenciales de acción [2]

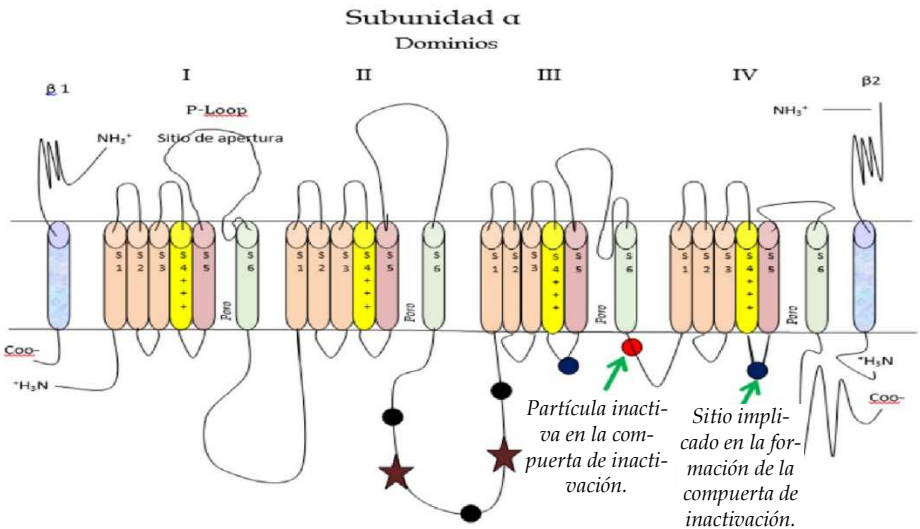


Figura 1.: Diagrama de la subunidad a de los canales de Na^+ dependientes de voltaje. La subunidad a está formada por 4 dominios: I, II, III, IV, limitados por unidades β1 y β2. Cada dominio tiene 6 segmentos transmembrana a hélices: S1, S2, S3, S4, S5 y S6, homólogos en los 4 dominios. Los segmentos, son cadenas de polipéptidos (residuos de aminoácidos). Cada segmento tiene dominios extracelulares; estructuras filamentosas que forman asas o bucles de diferente altura y ancho. Se cree que los segmentos S5 y S6 forman en el extremo de su dominio extramembrana, la boca o compuerta de entrada al canal, en inglés P-loops.
El segmento S4, distinto a los otros, es un receptor o sensor de voltaje que participa activamente en el proceso de inactivación o cierre de la parte interna del poro o compuerta interna en inglés "tethered pore blocker".
El segmento S6 en los dominios III y IV, es una zona o región moduladora de la adhesividad o fijación de neurofármacos, incluyendo el canal de bloqueo mencionado, donde actúan los FACs bloqueadores de los canales de Na^+. Los círculos azules representan los sitios implicados en la inactivación. Los de color negro (P) sitios de fosforilación proteica, donde actúan la proteíncinasa A (PKA) en círculos negros, y la proteincinasa C (PKC) en estrellas esta actividad es parte del sistema de regulación de las compuertas o poros internos.

Hablar de los canales iónicos dependientes de voltaje en particular de sodio (Na^+), en inglés Voltage-gated sodium channels (VGSCs) [2, 3] necesariamente implica tratar sobre sus características químicas y físicas.

El número de canales de Na^+ activables por voltaje puede estimarse midiendo la cantidad total de tetrodotoxina unida de forma específica al axón en condiciones de saturación. El axón es una estructura básica para la generación de potenciales de acción. La densidad de canales de Na^+, oscila entre los distintos tipos celulares entre 35 y 500 canales por micrómetro cuadrado de membrana axónica. Muy baja en axones no mielinizados. Incluso cuando se considera para el cálculo la capa bi-lipídica que rodea al poro, el área ocupada por 500 canales es menor del 1% del total de la membrana. Sin embargo, a pesar de este pequeño número, la corriente iónica que los atraviesa durante un potencial de acción es muy intensa. Mientras mayor sea el número, y por lo tanto la densidad de los canales en la membrana axonal, mayor es la velocidad de conducción del axón y la generación de potenciales de acción [2, 4].

Estadíos del canal: activación, inactivación, reposo

Principiamos con la fase de activación del canal, la que sucede entre -90 a +35 mV pero que, generalmente principia a hacerse activa entre -70 a -50 mV [2, 5, 6, 7]. Este acenso de voltaje produce un cambio conformacional oscilante que provoca la apertura de la compuerta externa o activa y de la interna o inactiva, permitiendo el flujo de Na^+ del exterior hacia el interior en una cantidad considerable de 500 a 5000 veces, en un tiempo de pocos milisegundos [2, 6, 8, 9].

Gracias a los trabajos de William Caterrall [6] se ha puesto de relieve la importancia del segmento transmembrana S4 en el proceso de inicio y desarrollo de la despolarización, esta estructura, contiene cantidades de residuos con cargas positivas más dos residuos hidrofóbicos (ver figura 1).

En la figura 1, Se observa una subunidad neuronal tipo II, en la que la membrana es interrumpida varias por estructuras complejas. La central o subunidad α, está formada por cuatro grupos homólogos numerados de izquierda a derecha con números romanos: I, II, III y IV. Son los grupos o dominios. Cada uno de estos tiene seis estructuras cilíndricas secuenciales S1, S2, S3, S4, S5 y S6. S4 se presenta de distinto color y tiene dibujado en su interior signos de suma, que indican que es un sensor de voltaje. Un espacio pequeño "Poro" separa S5 de S6, en este espacio se considera que esta el poro o canal donde pasan las corrientes de Na^+. Entre los cilindros se encuentra un filamento que se inicia en el espacio intracelular y que tiene un trayecto sinuoso e intrincado. Se inserta en S1 y sale al exterior o espacio externo formando un asa o bucle, en inglés "loop", que ingresa de nuevo al interior a través de S2 dibujando otra asa, retornando de nuevo al exterior a través de S3, e ingresando de nuevo al interior por S4. A partir de este punto el filamento retorna de nuevo al espacio externo por S5, pero sigue un trayecto más ascendente y de descenso rápido que dibuja un asa o bucle alto y agudo, esto último se vuelve más extremo conforme desciende a la mitad del espacio que separa S5 de S6, forma una espiga con retorno al exterior en un ángulo sumamente estrecho para retornar al exterior dibujando un asa e ingresando de

nuevo al interior por S6. Es de observar que el recorrido del filamento es continuo y cambiante tanto en el exterior como en el interior. Su contorno, altura o profundidad, va dependiendo del dominio. Es importante mencionar que el asa externa entre S5 y S6, en inglés P-loop, es la parte exterior del poro y un filtro selectivo de iones. En los dominios III y IV, el cilindro S6, es la zona que modula la fijación de neurofármacos, incluyendo los anticonvulsivos que bloquean a este canal. Finalmente, los cuatro dominios se encuentran en medio de dos estructuras, las subunidades β1 y β2, que se consideraban como "auxiliares" de las α, pero no lo son.

La negatividad de la transmembrana interna ejerce una oposición a las cargas negativas (señaladas antes) a través de la membrana plasmática, situación neutralizada por pares de iones cargados de residuos negativos. Durante la despolarización sucede la liberación de los segmentos S4 a lo largo de la espiral, iniciando los cambios conformacionales que abren al poro. Experimentalmente se ha demostrado tres cargas positivas de aminoácidos residuales en el domino IV, llegando a producir hasta doce cargas de apertura para la totalidad de los canales de sodio de cuatro segmentos S4. El voltaje generado por el flujo de corriente de Na+ es lo suficientemente intenso para producir la despolarización del interior de la célula y la fase en espiga del potencial de acción generado. De la misma forma que asciende el potencial, desciende. Esta fase es seguida por la fase de inactivación retardada, que se caracteriza por que continúa la apertura de la compuerta externa o activa pero no de la interna, aunque el voltaje sea el mismo. Este cierre dura unas diezmilésimas de segundo en los que impide el ingreso de

iones de Na^+, permaneciendo así, hasta que la membrana recupera su estado de reposo o repolarización [1, 2, 4, 7, 8, 10].

Sin embargo hay un momento dentro de esta fase en que sí hay una apertura y transitan corrientes de Na^+, punto clave, por sus implicaciones en la generación de eventos convulsivos paroxísticos en la enfermedad epiléptica el cual tratamos con detalle más adelante.

De nuevo siguiendo el trabajo de Catterall [6], en este proceso intervienen los dominios III y IV ya que el asa que conecta estos dominios forma una compuerta de inactivación que se pliega dentro de la estructura del canal durante esta fase, cortando el asa entre ambos dominios en dos piezas grandes de inactivación lenta. A esta fase le sigue la de inactivación completa en la que se cierran ambas compuertas, bloqueando por completo el ingreso de Na^+, y toma lugar la repolarización, en la que la membrana recupera en el interior sus cargas negativas hasta llegar a -90mV, en lo que se conoce como fase de reposo, refractaria a cualquier estímulo. Esta condición no perdura, finaliza, e inicia de nuevo la despolarización, y con este un ciclo que se repite continuamente [1, 2, 3, 5]. Dada la rapidez con que ocurre, pueden generarse trenes de descargas o disparos de alta frecuencia, lo que es vital para el funcionamiento normal del cerebro [2, 3, 5, 6, 7, 8] y, curiosamente, en epilépticos también esto es esencial para la expresión de la actividad convulsiva.

Subunidades alfa y beta.

El canal de Na^+ como se observa en la figura 1, está formado por dos estructuras básicas: las subunidad α y β. Trataremos primero la subunidad α. Para ello recomendamos la

lectura de un artículo de David Eisenberg [11], donde hace un reconocido homenaje a Linus Pauling, Robert Corey y Herman Branson, quienes efectuaron el descubrimiento de estas estructuras y sus secuencias proteicas; o, para ponerlo en su lenguaje, la hélice α, y su envoltura o vaina *β*. Gracias a estos invaluables aportes puede decirse que los canales de Na^+ dependientes de voltaje están formados por un complejo de subunidades α que forman un poro iónico asociadas a subunidades *β*. Concepto que pasamos a revisar.

Subunidad a hélice

Son el principal componente estructural del canal de Na^+.

Es una proteína de 260 kDa. Forma el canal y las compuertas que regulan el flujo de Na^+ hacia el interior de la neurona. Las secuencias de aminoácidos que forman las subunidades tienen una rotación dextrógira o en hélice, con alrededor de 3.6 aminoácidos por vuelta en los que cada uno implica un giro de 100°. La hélice esta empaquetada de tal forma que no hay espacio entre ella.

La subunidad *a* tiene cuatro dominios, I-IV. Los dominios, pueden definirse como proteínas integrales o sea que atraviesan la membrana una o varias veces y que están fuertemente adosadas a esta. Se les puede llamar también "dominios transmembrana". Cada dominio contiene un aminoácido sencillo: aspartato para D1, glutamato para DII, lisina para DIII, y alanina para DIV, en conjunto forman un anillo estrecho responsable de conferirle al poro o canal su especificidad al Na^+ permitiendo su ingreso [2, 6, 9, 10, 12]. Vale la pena mencionar que el término "proteínas integrales", fue

introducido como definición experimental de aquellas moléculas que no podían extraerse de las membranas mediante solución salina diluida. En terminología más reciente se reserva esta denominación para aquellas proteínas cuyas cadenas polipeptídicas atraviesan la membrana bilipídica al menos una vez [4].

Cada dominio contiene, a su vez, 6 predictores transmembrana *a* hélices, denominados en orden secuencial de S1 a S6 Estas secuencias o segmentos son estructuras heterólogas (ver figura 1) que se repiten en cada dominio. Las secuencias S1, S2 y S3 son homólogas, S4, S5 y S6, son heterólogas. S4 es el único que tiene carga positiva producto de residuos de lisina y arginina, por lo que funciona como sensor [6, 8, 12], con importantísimo rol en la activación de las compuertas iónicas en respuesta a la corriente de despolarización [12]. Otro segmento o secuencia, S5 y S6, es igualmente importante ya que entre su espacio se encuentra el asa poro, ya que forma la compuerta externa o activa y la compuerta interna o inactiva. Por otra parte, en su interior se encuentra la parte del asa que nosotros llamamos "fragmento espiga" que forma el filtro de selectividad en cada uno de los cuatro dominios. En lo que respecta a la secuencia

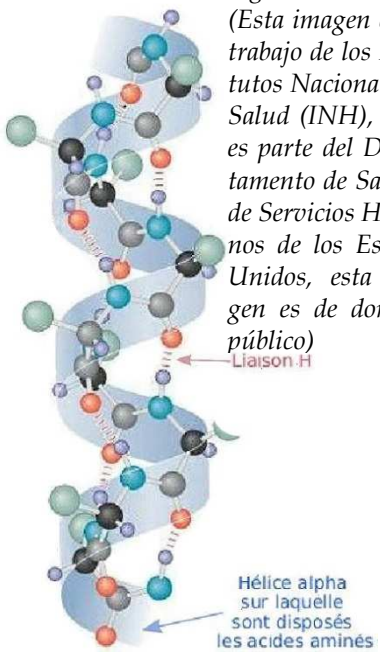


Figura 2. Hélice a (Esta imagen es un trabajo de los Institutos Nacionales de Salud (INH), como es parte del Departamento de Salud y de Servicios Humanos de los Estados Unidos, esta imagen es de dominio público)

S6, en ella, en su parte inferior, en contacto con el interior, se encuentra la que modula la fijación de moléculas de neurofármacos, en particular la de los anticonvulsivos [6, 7, 8, 9, 11].

Subunidades β

La subunidad α está asociada a subunidades beta, estas son moléculas celulares de adhesión (en inglés, cell adhesion molecules: CAMs) multifuncionales. La unidad α se asocia con un β1 o β3 no covalentes, y con β2 o β4 covalentes. En mamíferos SCN1B-SCN4B codifican las cuatro subunidades. β1, β2, β3 y β4. Son también proteínas transmembrana que contiene un péptido señalizado extracelular, dominio Ig N-terminal; y otro intracelular, dominio C-terminal. β1B llamada también β1A es una secreción proteica que puede funcionar como un ligando o servir para la adhesión celular [13].Cuando mencionamos que estas moléculas celulares de adhesión (CAMs) interactúan, es porque interactúan en *cis* y *trans* de múltiples proteínas de adhesión, entre otras: contactina, neurofascina-186. N-cadherina, ankyrina, tenascina y signalina [13, 14], como con componentes extracelulares de la matriz celular, moléculas señalizantes y con el esqueleto intracelular. En cuanto a estas últimas subunidades se conoce que tiene una secuencia de β1 a β4. β1 y β2 que consisten en un dominio extracelular largo, un simple segmento transmembrana, y un dominio citoplasmático muy corto. A pesar de su similitud topológica, ambas tienen poca similaridad en sus secuencias proteicas [13].

Contrario a lo que se creía, las subunidades β no son "auxiliares" ya que son moléculas multifuncionales: Modulan la corriente de $Na^+(I_{NaP})$ [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20] actúan con un rol en

la migración, agregación, invasión y crecimiento de la neurita [21, 22] y fasciculaciones axonales. A su vez son señaladores complejos integrales del cuello axonal y en los nódulos de Ranvier [18, 20, 23, 24]. En ausencia de canales formados por subunidades α asumen varias funciones. Son esenciales para la vida especialmente en cerebro en desarrollo, también sufren mutaciones que se expresan en enfermedades neurológicas [14]. La relación de las subunidades β con la epilepsia, se tratará más adelante.

Nomenclatura de los canales de Na^+ cerebrales.

De acuerdo con Goldin y cols. y la nueva clasificación de canales cerebrales de Na^+ sería la siguiente; $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.5$, y, $Na_v1.6$ [21, 22].

Hecho este recordatorio, pasamos a tratar específicamente nuestro tema. Los canales de Na^+ cerebrales dependientes de voltaje. Se ha demostrado que genes de los canales de sodio son variados forman estructuras con proteínas que difieren en su estructura, función y distribución [9].

Las expresiones $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, y $Na_v1.6$ en el cerebro de jóvenes y adultos son importantes y significativas [22, 23]. La mayor concentración, como mencionamos, es a nivel del segmento inicial del axón, en los nodos de Ranvier, y en las terminales sinápticas donde predominan los del subtipo $Na_v1.2$, controlando la activación del Ca^{++}, modulando así, la liberación de neurotransmisores. A nivel somatodendrítico empujan impulsos sinápticos y generan potenciales por propagación retrógrada desde el cuello dentro de las dendritas. Estos potenciales integran las señales de salida y son

la causa para que el árbol dendrítico module la plasticidad sináptica [9].

El cono o cuello axonal, tiene una longitud de 40µm con una densidad de 25 a 50 más canales que el soma neuronal y las dendritas proximales. Produce una corriente alta de Na^+ y particularmente potenciales de umbral bajos. El potencial de acción, sin embargo, se inicia en la región distal del cono, la cual tiene abundantemente subtipos $Na_v1.6$, mientras que en la proximal donde abundan los $Na_v1.2$ el potencial de acción se propaga al soma neuronal [23, 24].

Otro sito de concentración importante, ya mencionado es el nodo de Ranvier, gracias a estos nodos se lleva a cabo la conducción saltatoria, durante el desarrollo predominan los subtipos $Na_v1.2$, siendo sustituidos posteriormente por los $Na_v1.6$. Lo anterior es válido para las neuronas con axones mielinizados [9].

$Na_v1.1$ ha mostrado ser importante en la excitabilidad de las neuronas gabaérgicas [24, 25]. También está presente en el área somatodendrítica de las neuronas glutamatérgicas, incluidas las piramidales de la neocorteza integrando los impulsos sinápticos y la regulación del umbral para la propagación de los potenciales de acción a las dendritas y compartimientos axonales [9].

Los canales de sodio dependientes de voltaje y su implicación en la evolución y desarrollo de la epilepsia

La evidencia experimental cada día mayor, pone en evidencia el rol de las expresiones anormales y/o funcionamiento de los canales Na^+ en la patofisiología de la epilepsia [26].

La relación de los canales iónicos dependientes de voltaje y sus alteraciones con las crisis convulsivas ha sido un tema bastante estudiado. Partamos de que la enfermedad epiléptica y su principal manifestación clínica, las crisis convulsivas, es el resultado de alteraciones en la excitabilidad neuronal, caracterizado por episodios sincrónicos excesivos. Los registros electroencefalográficos en pacientes con crisis parciales, muestran dos tipos de actividad patológica: la primera o interictal; corta en duración, asintomática, y recurrente en forma periódica entre los episodios convulsivos. La segunda, la de descargas ictales o convulsivas, más prologada, y asociada con alteraciones en el comportamiento. Ambas fases, interictal e ictal, se caracterizan por descargas o disparos sostenidos provocados por potenciales de acción lentos dependientes de Na^+, generados por corrientes catiónicas sinápticas provocadas por la unión de ligandos a la compuerta del canal [27].

Las corrientes persistentes de Na^+ aparecen como el soporte de la actividad "ictal" epileptiforme. Partamos del hecho de que hay dos tipos de aperturas tardías siendo la más conocida la que se caracteriza por "ráfagas" de corrientes de Na^+ [28]. Estas permiten la duración del voltaje lo que mantiene una despolarización persistente que dura de segundos a minutos, recuérdese que este aspecto es básico en la actividad "ictal" epileptiforme. En otras palabras, las corrientes persistentes son básicas para mantener la despolarización sostenida. Imaginemos un sistema simplificado en el que hay neuronas con una despolarización "ictal" sostenida y que desarrollan ráfagas de potenciales de acción y despolarización aun cuando las transmisiones sinápticas estén bloqueadas, tiene que deducirse una corriente interna persistente pero no trasmisora [29, 30]

Se ha demostrado que hay varios niveles de alteración del mRNA y las subunidades de la proteína *a* en $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$ y, Na_v6 y de subunidades β en modelos animales de epilepsia [31] y en porciones de cerebros humanos de pacientes que padecen epilepsia [32, 33, 34]. En los mismos tejidos, también se han encontrado alteraciones en los canales de Na^+ de astrocitos sugiriendo que la excitabilidad patológica de la glía puede contribuir a esta enfermedad [32]. $Na_v1.3$, aunque se encuentra expresado principalmente en roedores en células embriónicas, también está presente en el cerebro adulto [35]. Se ha descubierto una mutación en esta subunidad en un paciente con epilepsia, lo que puede sugerir que hay una expresión de este subtipo en las neuronas humana que se extiende un período más allá de la embriogénesis [36].

Alteraciones en las corrientes persistentes de Na^+ en neuronas piramidales de la capa V de la neocorteza y piramidales del hipocampo.

Las neuronas piramidales de la capa V de la neocorteza (piramidal interna), y, las piramidales del hipocampo, presentan un buen ejemplo de excitabilidad y de poseer una significativa cantidad de corrientes persistentes de Na^+, I_{NAP} [37, 38, 39].

Aunque ya se mencionó previamente la importancia de estas corrientes persistentes es conveniente repetir sus principales aspectos. Los pulsos prolongados de corrientes despolarizantes, provocan una rectificación de los potenciales plateu cuando otras conductancias iónicas son bloqueadas (potasio o calcio). Por otra parte, la activación de corrientes

internas obedece a un equilibrio exacto con relación al rango despolarizante, lo que permite la inactivación lenta y la repolarización o reposo para iniciar de nuevo el ciclo. En el cerebro de modelos animales y en el lóbulo temporal humano resecado en pacientes con epilepsia el test de pilocarpina y el kindling, muestran un aumento sostenido de estas corrientes que predisponen a la hiperexcitabilidad [40, 41]. O sea que pierden su función inicial y mantienen su efecto más tiempo permitiendo o facilitando más descargas o disparos repetitivos.

La apertura de puede explicarse debido a que en muchas neuronas, la inactivación de las corrientes de Na^+ es incompleta. Se ha descrito que la cinética de esta inactivación se encuentra en el orden de diez segundos, y se denomina como "corriente persistente de Na^+" (I_{NaP}) [5]. Esta corriente, tiene efectos importantes en la función neuronal, incluyendo la amplificación de los potenciales sinápticos, la generación de oscilaciones sub-umbrales, la facilitación de disparos repetitivos, y el mantenimiento de potenciales prolongados plateau despolarizados **[5].** Puede deducirse modificaciones o cambios en la amplitud de esta corriente (I_{NaP}), aunque sean mínimos, pueden alterar sustancialmente el funcionamiento neuronal en el hipocampo y la neocorteza.

Esta corriente está sujeta a modulación por factores intraneuronales, básicos para mantener un tono muy fino de la excitabilidad neuronal [40, 42, 43]

Fleidervish y col [41], reportaron la presencia de un mecanismo neuromodulador que liga la biodisponibilidad de estos canales al metabolismo de poliaminas. Al mismo tiempo encontraron que productos del metabolismo de las

poliaminas, especialmente los poli cationes alifáticos espermina y espermidina, son bloqueadores endógenos de los canales de Na^+ en la capa V o "piramidal interna" de la neocorteza. Esta acción de bloqueo es dependiente de la actividad de los canales, y es particularmente efectiva contra los que fallan en la inactivación rápida y por lo tanto también actúa en las corrientes persistentes de Na^+.

A nivel de los circuitos corticales la depleción de poliaminas lleva al incremento de descargas espontáneas de espigas y períodos de descargas hipersincrónicas. También hay que incluir la modulación por fosforilación vía sistemas mensajeros [43]. Por otra parte las corrientes de Na^+ (I_{NaP}), son incrementadas por subunidades de proteína $G\beta\gamma$ [43].

Ya hemos visto que los canales de Na^+ en las neuronas centrales general no la fase rápida de inactivación de la corriente sódica, que por otro lado es incompleta, resultando en corrientes persistentes de Na^+ (I_{NaP}) con cinética de inactivación hasta de diez segundos [26]**.**

El bloqueo de los canales de sodio por fármacos anticonvulsivos.

La cantidad de fármacos anticonvulsivos que poseen como principal acción el bloqueo de los canales de Na^+ es numerosa: fenitoína sódica **[44]**, carbamazepina [45], oxcarbazepina [46], lamotrigina [47] y lacosamida [48]. Por otra lado, el número de medicamentos que tienen como parte sus acciones el bloqueo de los canales de Na^+, es también considerable, entre estos: ácido valpróico [49], topiramato [50], y propofol. Otros como zonisamida [51] y felbamato [52] también actúan

sobre estos canales, aunque como los anticonvulsivos previos, no es su acción más relevante.

La mayoría de estudios se han realizado con fenitoína sódica, por lo que este FAC se convertido en el modelo de referencia [53, 54].

Estos fármacos tienen como propiedad en común, la protección de las convulsiones producidas por electrochoque en modelos animales, además de su efectividad en el tratamiento crisis convulsivas parciales y generalizadas tónico clónicas en humanos [10].

Su acción básica, es el bloqueo selectivo, en los canales de Na^+, de disparos o descargas repetitivas en espiga de alta frecuencia, los que se considera ocurren durante la propagación del proceso convulsivo [6, 55, 56].

Esta inhibición selectiva ha sido estudiada examinando las propiedades cinéticas de los canales de Na^+ voltaje dependientes y su relación con los FACs mencionados [6, 57].

La afinidad de la fenitoína sódica en canales inactivados es de orden de 7 µmol/L, correspondiente al nivel terapéutico que se obtiene con la droga en el líquido cefalorraquídeo de 4 a 8 µmol/L, muy alto si se compara con la concentración de los canales de sodio en estado de reposo que es > 600 µmol/L. En el caso de lamotrigina la fijación en canales en estado inactivados es de 7 a 127µmol/L correspondiendo al orden terapéutico cerebral de 10 a 307 µmol/L. Mientras que la afinidad para el estado de reposo es de 40 a 200 veces menos [58, 59].

Hemos y reiterado, que el estado de inactivación se desarrolla varios milisegundos después de iniciada la despola-

rización, y que amplifican los potenciales sinápticos y aumentan su ritmicidad endógena y la generación de disparos o descargas de potenciales de acción repetitivos. En contraste con la despolarización inicial que abre numerosos canales y que dura microsegundos, esta es más prolongada y no se desarrolla en todos los canales de Na^+. Ambas situaciones reflejan estados diferentes de las mismas moléculas que forman estas estructuras. Debido a que estas estructuras están encodados y tienen la misma expresión celular mRNA. En las células gliales esta acción puede también regular la actividad de la ATPasa Na^+- K^+".

Las implicaciones de esta fase de apertura demorada de los canales de Na^+ y los flujos de corriente persistente (I_{NaP}) adicionales con la actividad epiléptica, ha sido tratada y publicada por varios autores. Sin embargo, entre estos trabajos, recomendamos a los interesados en el tema la excelente publicación de Michel Segal y Andrea Douglas [53].

Por otra parte, la acción de bloqueo de las corrientes persistentes en concentraciones más bajas que las necesarias para el bloqueo de las corrientes rápidas. Esta evidencia proviene de los modelos cinéticos sugeridos del análisis de corrientes transitorias de Kuo y Bean [56], quienes propusieron que la fenitoína sódica actúa primariamente inactivando y estabilizando los diferentes estados de los canales de Na^+. Pero debido a la dependencia de voltaje para la acción de la fenitoína sódica su efecto fue sustancial en las corrientes persistentes de Na^+ y no dependiente del voltaje de las corrientes pico en las corrientes pico [54, 60].

El estado inactivo o inactivado se considera que es un momento en que el canal está abierto o activado pero bloqueado en la boca del poro interno [54, 60].

En años recientes el mecanismo de inactivación del canal sódico ha dado un giro interesante ya que se ha probado que los bloqueadores de Na^+ favorecen la fase de inactivación del canal. El predominio de los proceso de inactivación normal, o sea rápidos, resulta en la oclusión de la boca o poro intracelular del canal por un asa corta formada por aminoácidos residuales entre los dominios III y IV de la subunidad α que sirven como atadura o cierre del poro "tethered pore blocker". Una inactivación adicional ocurre como una "inactivación lenta" que entra en juego con la despolarización prolongada, tal como sucede en la actividad epiléptica, Este tipo distinto de inactivación parece comprometer diferentes estructuras del dominio del canal sódico, incluyendo la región del poro. Esto puede ocurrir aún en canales sódicos donde la inactivación rápida ha sido eliminada por remoción enzimática del asa inactiva. Por lo que la fenitoína no solo actúa estabilizando el estado normal inactivo [61]. Más que todo la droga induce un estado inactivo diferente en sus propiedades cinéticas. Esta acción es parte de la única habilidad selectiva la fenitoína para bloquear los disparos de alta frecuencia, siendo entonces la recuperación lenta [62]. Reiteramos que el bloqueo que puede obedecer a lo que mencionamos antes, un proceso acumulativo durante la activación repetitiva del canal.

En las epilepsias focales, los eventos celulares que caracterizan las descargas ictales son despolarizaciones sostenidas que evocan inminentes descargas o disparos de alta frecuencia. Estas despolarizaciones proveen las condiciones requeridas para la fijación o adhesión del fármaco y el bloqueo correspondiente. En el caso de las descargas corticales interictales estas son de corta duración y se corresponden con el concepto electroencefalográfico que tales descargas

no son afectadas por la fenitoína ni los otros FACs que bloquean los canales de Na^+ [6, 54, 60].

Puede concluirse que estos fármacos son dependientes característicos de las despolarizaciones sostenidas patológicas y las descargas de alta frecuencia. Toda la acción anticonvulsiva se lleva a cabo sin interferir con la función normal del cerebro.

En lo que respecta a la fijación o adherencia de los bloqueadores de los canales de Na^+ a los dominios de las subunidades α, hay informes interesantes. Fenitoína sódica, carbamazepina, y lamotrigina, se adhieren a un sitio específico de los canales [59].

La fenitoína sódica, carbamazepina y lamotrigina, tienen una estructura química distinta. La fenitoína sódica (DFH), es una estructura ureída a la que se le han unido dos grupos fenilos a un átomo de carbono de esta estructura y que los une a ella. La base ureída ha sido considerada tradicionalmente como esencial para su acción anticonvulsiva. Carbamazepina, un derivado tricíclico, que si bien no tiene estructura ureída, si posee dos anillos fenilos unidos a una estructura de siete componentes con un grupo carbamilo. Lamotrigina, por otra parte, si bien es un compuesto simple, está formada por dos anillos fenilos conectados entre sí [62].

Los dos grupos fenilos separados por un sitio C-C, o CN. Esta es vital para la adhesión al respectivo sitio de acción. En el dominio IV segmento S6, residuos de leucina e isoleucina forman un lugar de alta afinidad, no solo para estos tres FACs sino para los otros bloqueadores de canales sódicos [6].

Por otra parte, los anillos aromáticos o arénicos de fenitoína, carbamazepina, y lamotrigina interactúan con las cadenas laterales aromáticas de los residuos críticos en el dominio IV segmento S6 o con las cadenas laterales no polares del dominio III segmento S6. Estas estructuras pueden provocar movimientos en la compuerta y permitir acceso al sitio receptor, lo que llega a ser viable cuando con el canal abierto y el incremento de estas drogas por el sitio de afinidad [61].

CC. Kuo **[59],** dio un concepto interesante que viene a aclarar la competencia por los sitios de adhesión que tienen estos FACs. Parte del hecho de que la reacción fármaco y sitio de actividad es bi-molecular (uno-a-uno). De lo que dedujo lo que la llamada regla de la "simple ocupancia Kuo [58] que no es más que cuando se administran dos FACs bloqueadores de Na^+ conjuntamente, solo uno de ellos se fijará al sitio receptor en el respectivo canal de Na^+. La curva de inactivación que aparece en su publicación, muestra que es incompatible con un modelo en que el canal pueda simultáneamente ser ocupado por dos diferentes.

Esta exclusividad de fijación al canal puede ser el resultado de un mecanismo alostérico. Recuérdese que este último, es un modo de regulación enzimático de las uniones de una molécula con su respectivo receptor, llamado también "sitió alostérico", en el canal de Na^+. Esta reacción modifica las condiciones para que otra molécula distinta a la inicial sea unida a otro sitio no activo [47, 57, 62]**.**

I. Aspectos generales de la farmacología de los anticonvulsivantes.

Las enfermedades epilépticas no controladas son capaces de afectar seriamente la vida del paciente. Además de los riesgos físicos implícitos a determinados tipos de crisis que pueden ser invalidantes o incluso fatales, se encuentra el deterioro de las funciones intelectivas, alteraciones psicológicas, estigmatización y deterioro de su vida social. Por estos motivos, el diagnóstico de la enfermedad tiene que ser correcto e indudable y el tratamiento correspondiente instalado a la mayor brevedad posible.

La mayoría de enfermedades epilépticas son susceptibles a mejorar y controlarse con el uso de fármacos conocidos como anticonvulsivos (FACs cuando se les designa en plural, FAC, en singular) un nutrido grupo de medicamentos cuya principal actividad es la de evitar la recurrencia de las convulsiones, principal manifestación de los procesos epilépticos. Se considera en términos generales, que entre un 60 a 70% de los pacientes, controlan efectivamente su enfermedad con el empleo de un FAC. Puede afirmarse, adicionalmente, que el porcentaje restante, está mejor con terapia farmacológica que sin ella. No obstante, hay grupos de pacientes que se beneficiaran con el empleo de otras terapias como: la dieta cetógena (especialmente niños) de la cual se habla ampliamente al final de este libro, estimulación del nervio vago, y en un 5% la opción será quirúrgica (siempre y cuando sea del tipo de enfermedad epiléptica que se beneficie con esta modalidad terapéutica, y siempre que no se obtenga una mejora satisfactoria con el uso de FACs).

Todo tratamiento tiene que tener también un enfoque holístico considerando aspectos no sólo biológicos sino psicológicos y sociales. La información al paciente, sus familiares, y miembros del entorno laboral es indispensable, por el apoyo, cuidado e información que pueden brindarle al enfermo y desde luego al médico tratante.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico, este es un ejercicio que no debe tomarse a la ligera y debe de partir de una serie de premisas:

Establecer el tipo de epilepsia que padece el paciente (lo que implica una adecuada semiología y la utilización razonable de exámenes de neurodiagnóstico apropiados).

Considerar la edad y género. El neonato y el anciano, por diferentes condiciones, no metabolizan ni toleran determinados FACs, incluso aquellos que en nuestro medio se utilizan con regularidad. Las adolescentes y mujeres en edad gestacional conforman un grupo de pacientes que tienen también sus particularidades a la hora de escoger un FAC.

Tomar en cuenta al administrarlos con otros medicamentos que sean inductores hepáticos, tal como el caso de los anticonceptivos.

Tener presente la epilepsia y el embarazo, de igual manera enfermedades crónicas como la insuficiencia hepática, cardíaca congestiva, e insuficiencia renal crónica.

Conocer cuando menos dos antiepilépticos, uno de amplio espectro y otro para crisis tónico clónicas generalizadas y parciales en sus formas simples y complejas. Conocerlos, implica saber su acción farmacológica, farmacocinética, efectos secundarios, interacción farmacológica, presentación, formulaciones y dosis recomendada.

Tener en cuenta que de los tipos de epilepsias que se presentan con más frecuencia en la práctica clínica, con el uso adecuado de los FACs se logra un control con el primer fármaco, entre el 50 a 70%.

Relacionarse cuando menos con un FAC de amplio espectro y uno para epilepsias generalizadas tónico clónicas, y parciales simples y complejas.

Utilizar siempre la monoterapia, evitar las combinaciones de fármacos dejando en manos de especialistas o médicos con experiencia este tipo de opción terapéutica.

Iniciar el medicamento en forma gradual, haciendo los incrementos de acuerdo a la farmacocinética de cada uno.

Se debe elegir un FAC fabricado de acuerdo con las normas de la buena práctica de manufactura y de fácil disponibilidad en el mercado.

La situación económica del paciente es vital, ya que fármacos excesivamente caros, por muy eficaces que sean, se convierten en terapias difíciles de mantener a largo plazo.

Un requisito indispensable es la adhesión del paciente o de sus encargados a la terapia farmacológica, esto implica la aceptación y convicción de que debe tomar el fármaco por un tiempo determinado. Por otra parte debe de informar a cualquier facultativo que consulte por diferentes motivos, que toma terapia anticonvulsiva. Bajo ningún punto de vista debe de suspender o alterar la dosis del medicamento sin previa consulta.

Una pregunta común, por parte del paciente o de sus encargados, incluso antes de iniciar el tratamiento: ¿Cuánto tiempo voy a tomar la medicina doctor? Aunque no hay

una respuesta exacta, hay consenso entre especialistas, en considerar que un paciente con más de tres años de estar asintomático y haber seguido fielmente su tratamiento, puede ser candidato a retirar la medicación. No es una decisión fácil y debe tenerse en cuenta varios factores, la mejor decisión es consultar con el especialista y exponerle el caso. Curiosamente no hay tanta evidencia clínica como podría esperarse, de hecho el estudio de JC. Dean y JK. Penry, que se toma como referencia clásica, data de 1992. Claro que dentro de ésta probabilidad no entran casos en que la enfermedad epiléptica sea el efecto de lesiones cerebrales estructurales y ciertos tipos de epilepsia.

Fármacos anticonvulsivantes (FACs) en la actualidad

El número de FACs de los que se dispone actualmente es considerable y la incorporación de nuevas moléculas continúa. Desde 1995, se han introducido cuanto menos, 13 nuevos fármacos, y varios más están en lista de espera. Se puede deducir, que si esto sucede, entre otras causas, es porque los medicamentos tradicionales o de los que se dispone tienen sus limitaciones quizá no tanto en su efectividad, que dicho sea de paso en las epilepsias que se tratan con más frecuencia, es bastante similar salvo en determinados tipos de crisis, sino por los efectos colaterales. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones son un recurso de primer orden con el que el médico tiene que contar.

Desde el punto de vista del tratamiento de las enfermedades epilépticas, se puede hablar de antiepilépticos clásicos, no solo por su antigüedad, sino porque guardan algunas similitudes en cuanto a su estructura química, se les conoce

también como FACs de primera generación, son estos: fenobarbital sódico, difenilhidantoína (conocida ahora como fenitoína, o fenitoína sódica), carbamazepina, y varias benzodiacepinas, todos ellos con estructuras cíclicas en sus estructuras químicas. A estos se agrega el ácido valpróico (conocido como valproato), con una estructura química no anular, diferente a los otros FACs, de hecho es un ácido tricarboxílico de cadena simple. Por otra parte, tienen en común su metabolismo hepático y las fuertes interacciones que producen cuando se usan combinadas o con determinados fármacos.

Estos FACs, que a su vez han sido producto de una selección, tienen a su favor el tiempo que llevan de utilizarse, lo que ha permitido conocer mejor sus mecanismos anticonvulsivos, efectos secundarios y limitaciones de uso.

A lo anterior se agrega la disponibilidad y bajo costo de algunos preparados lo que ha generalizado su uso. Sin embargo, en esto último (aparente ventaja) estriba también una de sus principales deficiencias; hay muchas formulaciones baratas que no reúnen los criterios mínimos de fabricación. Por otra parte, son los FACs con los que el médico se relaciona desde su etapa de estudiante y por lo tanto constituyen su futura terapia antiepiléptica de cabecera, criterio también valedero a nivel de postgrado y especialización (internistas, ginecobstetras y pediatras).

Sobre la base de esta realidad consideramos que el mejor consejo es que estos medicamentos tienen que conocerse más y mejor, sobre todo en lo que respecta a las novedades en su acción farmacológica, farmacocinética, efectos secundarios, interacciones medicamentosas y contraindicaciones relativas y absolutas.

En cuanto a los FACs que podemos clasificar de segunda generación, se encuentran, en Guatemala, entre otros: lamotrigina, gabapentina, topiramato, y oxcarbazepina, vigabatrina de mucha utilidad en el Síndrome de West o espasmos infantiles en particular el que se debe a la esclerosis tuberosa, el felbamato y el levetiracetam. De acuerdo a estudios y niveles de evidencia actual, en términos generales, tienen menores efectos secundarios que los FACs de primera generación y menor inducción hepática, lo que permite que pueda utilizarse en combinación, además, al parecer, también menores alteraciones cognitivas.

Su utilidad en los diferentes tipos de crisis está bien establecida en guías para el tratamiento de enfermedades epilépticas.

Vale la pena considerar dos aspectos adicionales: son moléculas sin ninguna relación química entre sí, cada una con su perfil farmacológico, actividad neurofarmacológica, reacciones secundarias. Son moléculas relativamente nuevas para los médicos no especialistas, no todas están disponibles en Guatemala.

Y, finalmente, fuera de las promociones comerciales, son productos que están sujetos, como todos, a las pruebas del tiempo, ya que conforme se utilicen e investiguen, se irán descubriendo mejor sus particularidades.

Se puede hablar finalmente, de una tercera generación de FACs, entre los que incluiríamos a la lacosamida y otras moléculas de investigación reciente.

Los FACs pueden catalogarse de acuerdo a su espectro de acción, un FAC de amplio espectro tiene que tener efectividad contra crisis generalizadas, crisis parciales, epilepsia

idiopática, y algunos síndromes epilépticos, el FAC arquetípico en este caso, sería el ácido valpróico, otros aunque con un espectro menor sería la lamotrigina y el topiramato.

Los FACs de un espectro reducido, son aquellos que tienen un efecto limitado para determinados tipos de epilepsias, ejemplo de estos son: fenitoína, carbamazepina, o fenobarbital sódico.

Recomendamos que el facultativo esté familiarizado con el uso de cuando menos dos FACs de preferencia, uno que posea un amplio espectro y otro de espectro específico. De igual manera, uno de primera y otro de segunda generación.

Esta familiaridad implica conocer su composición origen y química, propiedades farmacológicas, farmacocinética, uso clínico, dosificación y presentación, rangos terapéuticos, y, efectos adversos.

Siguiendo este orden de criterios a continuación recordamos algunos aspectos farmacocinéticas.

Farmacocinética

La farmacocinética es la parte de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo desde el momento que es administrado hasta su eliminación.

Para su estudio se han elaborado varios modelos experimentales, sin embargo, todos abarcan una serie de procesos que pueden ser agrupados bajo el anagrama de LADME.

L Liberación del producto activo.

A Absorción del mismo.

D Distribución por el organismo.

M Metabolismo o inactivación, al ser reconocido por el organismo como una substancia extraña al mismo

E Eliminación del fármaco o los residuos que quedan del mismo

Liberación

Usualmente la totalidad de los FAES se administran por vía oral, salvo aquellos que pueden ser utilizados por vía intravenosa en condiciones especiales como el estado (status) epiléptico, o en estados en las que el paciente por la causa que fuere no puede ingerir o tragar. Este proceso dinámico está sujeto a la fase de liberación de la molécula o principio activo. El fármaco debe separarse del vehículo o del excipiente con el que ha sido fabricado, y para algunos autores comprende tres pasos: desintegración, disgregación y disolución. Se hace una especial referencia a la ionización de las moléculas del fármaco como factor limitante de la absorción, debido a las propiedades de las membranas celulares que dificultan su paso a través de moléculas ionizadas. Sobre esta base es necesario tener presente la calidad y características de los excipientes, ya que tienen como una de sus funciones el crear el ambiente adecuado para que el fármaco se absorba correctamente. Es por ello que medica-

mentos con la misma dosis, pero de distintas marcas comerciales pueden tener distinta bioequivalencia, es decir, alcanzan concentraciones plasmáticas distintas, y, por tanto, efectos terapéuticos diferentes. Este proceso vital exige que las preparaciones indicadas por el médico tengan un estándar de fabricación adecuado.

Absorción

Desde un punto de vista práctico, la absorción de un fármaco, es un proceso por medio del cual éste es transferido al torrente sanguíneo. Siguiendo este principio la eficacia de la absorción depende de la vía de suministro de un medicamento, en este caso la administración intravenosa es la más completa. Por otras vías, en el caso que tratamos, la oral, está sujeta a una serie de factores que la dificultan de manera que afectan su biodisponibilidad. Ya mencionamos una serie de aspectos dependientes de la fabricación, pero también, debe de tenerse en mente, la presencia de alimentos, toma de antiácidos, o medicamentos más aún si son FACs, afecciones patológicas del tracto gastrointestinal.

La absorción intestinal varía con la edad, en neonatos la absorción es más lenta e incompleta, en infantes y niños, la absorción es más rápida que en los adultos. La absorción de la una droga puede verse afectada cuando se ingiere en combinación con otros FACs.

Prácticamente todos los antiepilépticos alcanzan niveles séricos máximos entre las 2 y 8 horas después de su ingestión.

Fijación a las proteínas y distribución

Al entrar a la circulación sanguínea los FACs puede unirse a las proteínas transportadoras o quedar en forma libre (que es la fracción activa). El grado de fijación a las proteínas depende de las características físicas y propiedades químicas de cada droga y de las características físicas de cada proteína. Sólo una cantidad pequeña de droga libre disuelta en el plasma puede atravesar las membranas biológicas (meninges) llegar al espacio intersticial y actuar sobre los receptores neuronales específicos.

La mayoría de los FACs se absorben por transporte pasivo, la cantidad de fármaco absorbido depende de su liposolubilidad y del tiempo de contacto con la superficie de absorción.

Considerar siempre que enfermedades como la desnutrición proteico-calórica, la insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca, son condiciones a tomar siempre en cuenta.

Distribución

Realizado el proceso de absorción, una fracción del medicamento se fija en grado variable, entre otros sitios, principalmente a la albúmina, la que no, lo hace a otros tejidos, quedando la que no se une como fracción libre, constituyendo lo que conocemos como fármaco activo, este es el que atraviesa la barrera hematoencefálica por difusión pasiva y producirá el efecto neurofarmacológico que esperamos. Esta condición nos lleva a tomar en cuenta a pacientes que tiene hipoalbuminemia, lo que aumenta las concentraciones de fármaco activo y por consiguiente la toxicidad del

fármaco. Una situación similar ocurre con fármacos que compiten por los sitios de transporte, razón por demás para conocer aquellos que interacción por este medio con los FACs. No está demás considerar que la cantidad de grasa corporal, el gasto cardíaco y la circulación, afectan el volumen de distribución del medicamento, tome en cuenta enfermedades que afectan estas funciones.

Metabolismo

El metabolismo de la mayoría de los FACs es hepático, vía citocromo p450, un sistema enzimático que realiza la biotransformación, para que salga a la circulación como metabolitos libre.

Algunos FACs se comportan como pro fármacos, es decir que requieren ser metabolizados para que la molécula pueda tener efecto farmacológico, tal es el caso de la oxcarbazepina.

La velocidad del metabolismo es individual, cada persona posee uno particular, puede ser: lento, normal o rápido. La persistencia de fracciones elevadas de medicamento libre cuando se ingiere a dosis convencionales o bajas, puede ser indicativo de una velocidad de metabolismo lenta, razón por la que se requiere el ajuste de la dosis.

La administración conjunta de medicamentos que se degradan a través de la vía del citocromo, puede provocar alteraciones significativas en las concentraciones de la droga, disminuyéndolas si el fármaco es capaz de desplazar al FAC de su sitio de degradación o si por otra parte puede favorecer la captación del FAC por parte de esos sistemas enzimáticos de degradación con lo que se provocaría un aumento

del metabolismo y disminución de los niveles séricos terapéuticos.

Eliminación

La mayoría de los FAC, con excepción de la fenitoína, se eliminan por un proceso cinético de primer orden, la fenitoína por una cinética de orden cero, lo que conlleva considerar que los aumentos en la dosis pueden producir inicialmente concentraciones pico bastante elevadas y por consiguiente, tóxicas.

El proceso de eliminación en la mayoría de FACs clásicos o de primera generación, es hepático (fenitoína, carbamazepina, benzodiacepinas, lamotrigina entre otros), las reacciones enzimáticas por medio de las que se lleva a cabo el proceso son: oxidación, reducción e hidrólisis. Algunos fármacos se degradan a metabolitos menos activos, mediante reacciones oxidativas del sistema enzimático P450. Las reacciones de glucoronidación producen metabolitos polares inertes que se excretan con más facilidad por vía renal. Algunos FACs como el fenobarbital y topiramato se metabolizan por vía hepática y renal.

Vida media

Este concepto es fundamental para conocer los efectos terapéuticos, la eliminación, y sobre todo el tiempo de administración de cada nueva dosis del fármaco. Utiliza dos variables: la concentración sérica y el tiempo. Puede definirse por lo tanto como: El tiempo necesario para que la concentración de fármaco en sangre pase a la mitad, una vez finalizada la absorción y distribución.

Este concepto involucra a su vez dos condiciones:

La concentración pico, punto en el que se inicia el proceso de eliminación de fármaco.

Tiempo que tarda esta concentración a disminuir a la mitad, y así sucesivamente.

Lógico es pensar que estas vidas medias permiten indicar cuando el fármaco está en concentraciones tóxicas, terapéuticas y subterapéuticas, indicando en que momento debe de administrarse una nueva dosis de medicamento.

Este proceso de eliminación obedece a procesos cinéticos, básicamente dos, la cinética de primer orden y la cinética de orden cero. Desde luego, para que se den estos procesos se parte de la estabilidad de la absorción, metabolismo y mecanismos de eliminación renal o hepática.

En la cinética de primer orden, la eliminación del fármaco depende de su concentración, o sea a mayor concentración, mayor eliminación, y por el contrario menor concentración, menos eliminación. Es la forma en que se eliminan fármacos como la carbamazepina, ácido valpróico y fenobarbital.

Por otra parte, la cinética de orden cero, parte de la saturación de los sistemas hepáticos, por lo que la eliminación es un proceso constante, no dependiendo de la concentración del fármaco. En esta condición, aumentos en la cantidad de droga, pueden producir concentraciones tóxicas en tiempo relativamente corto, impidiendo que la eliminación sea rápida. El ejemplo típico es la cinética de la fenitoína sódica.

Cada FAC, tiene su propia cinética, y se establece cuando se ingiere crónicamente, por así decirlo, un equilibrio entre

la dosis administrada, su efecto terapéutico, y su eliminación. Esta regularidad puede afectarse seriamente cuando FACs que interactúan entre si se administran conjuntamente, creando cuadros cinéticos sumamente complejos y perjudiciales para el paciente, por la toxicidad y los impredecibles efectos terapéuticos que llegan a producirse.

Un concepto altamente útil en administración de un fármaco es el conocimiento de la vida media biológica. Una forma práctica y útil de relacionarse con éste, es considerar que todo medicamento alcanza un nivel pico después del proceso de absorción, prácticamente de inmediato principian a actuar los proceso de eliminación, por lo general inicialmente lentos y más rápidos conforme los mecanismos hepáticos van actuando. Se considera como vida media el tiempo que tarda un fármaco en disminuir el 50 por ciento de su concentración plasmática sucesivamente hasta ser eliminado, el concepto es útil ya que se considera que el estado estable o mejor dicho las concentraciones terapéuticas, cuando se inicia un medicamento por vía oral se alcanzan a las cinco vidas medias. Cada fármaco antiepiléptico las tiene ya establecidas, lo más importante sin embargo, es que nos permite establecer cada cuanto debe de administrarse una nueva dosis del fármaco. Por ejemplo: se decide iniciar tratamiento con fenitoína, por vía oral en un individuo de 70 kg, sabemos que la dosis con base al peso es de 5 a 10 mg por kilo, calculamos la dosis más baja, llegamos a una decisión de administrarle 300 mg al día, si tomamos en cuenta que la vida media de esta sustancia es de 50 a 72 horas, puede calcularse que alcanzará una concentración plasmática terapéutica entre 250 y 360 horas, lo que quiere decir que entre los diez y quince días, estará alcanzando esta condición.

Estado estable

Es producido cuanto existe un equilibrio entre la absorción y la eliminación de manera que la media de concentración sérica se mantiene constante entre las tomas de medicamento.

Rango terapéutico

Son los rangos mínimos y máximos que se necesitan generalmente, para que una droga ejerza su acción terapéutica. Cada FAC tiene su rango, sin embargo este parámetro es bastante individual, hay pacientes que toleran dosis que de acuerdo a este criterio estadístico, se encuentran con niveles tóxicos, y presentan bastante tolerancia y muy pocos efectos secundarios, por el contrario con niveles debajo de lo mínimo y que están controlados de su problema.

Hay que tomar en cuenta que un FAC administrado por vía oral, antes de acceder a la circulación sistémica, ingresa a la circulación portal y a través de esta al hígado donde es metabolizado o sufre biotransformación.

Los fármacos relativamente hidrofóbicos y que conserven cierto grado de liposolubilidad en soluciones acuosas, se absorben con más facilidad.

Algunos fármacos son muy inestables con los cambios de pH gástrico.

Tome en cuenta que hay muchos factores que no tienen relación con la composición química del fármaco pero que pueden alterar su absorción, son estos: el tamaño de las partículas, el tipo de sal, el polimorfismo de sus cristales y la

presencia de excipientes (agentes dispersantes o para conferir consistencia) pueden afectar la facilidad con que se disuelve a la vez que su velocidad de absorción.

Acción farmacológica

Como concepto general puede decirse que los FACs ejercen su acción antiepiléptica por cuatro vías: tres pueden ser clasificadas como inhibidoras de la excitación:

1. Bloqueando o interfiriendo los canales de Na^+ dependientes de voltaje,
2. Bloqueando o interfiriendo los canales de Ca^{++} dependientes de voltaje de bajo umbral, tipo T;
3. Bloqueando la acción del Glutamato.
4. Reforzando la inhibición o modificando la respuesta neuronal a los trenes despolarizantes; aumentando los niveles de GABA o evitando su degradación

Ya hemos visto como los canales Na^+, alteran su función, activándose con más facilidad y permitiendo por tanto un fase de despolarización más rápida, de igual manera los canales Ca^{++} favorecen el ingreso de Na^+, bloqueándolos se impide el ingreso de una cantidad adicional de mili equivalentes de este catión necesarios para una fase de despolarización más sostenida. En el mismo rango podemos colocar la acción del Glutamato, el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, su acción la ejerce sobre los receptores de los canales de Na^+, permitiendo su apertura e ingreso de este catión. Por el contrario, el GABA (ácido gama- amino- butírico), es el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central, su acción se

ejerce sobre los canales de Cl^-, anión que favorece la electronegatividad en el interior de la membrana, incrementándola y por lo tanto favoreciendo el estado de despolarización.

Los FACs de los que se dispone actualmente, actúan por una de estas cuatro vías de preferencia o en dos o tres. Como ejemplo de un FAC que actúa por una vía esta la vigabatrina, hace su acción antiepiléptica inhibiendo la actividad de la enzima GABA amino-transferasa (GABA T), responsable de la degradación de este neurotransmisor, al bloquear este efecto, aumenta los niveles de GABA en el cerebro hasta en 300 por ciento. Un FAC que actúa a dos niveles es la lamotrigina, que produce un bloqueo en la conductancia de los canales de Na^+ dependientes de voltaje y también sobre los canales de Ca^{++}. Finalmente, el topiramato, es un claro ejemplo de un FAC, que actúa por tres mecanismos: bloquea los canales de Na y Ca, incrementa la transmisión mediada por GABA y bloquea los receptores AMPA del Glutamato.

Elección del antiepiléptico

Antes de entrar en materia es conveniente considerar, que en un sentido estricto, que un fármaco antiepiléptico, es aquel que previene el desarrollo de la epilepsia, mientras que anticonvulsivo se limita al control de la actividad paroxística que da lugar a la crisis epiléptica. No está demostrado que los FAC disponibles tengan verdaderos efectos antiepilépticos, puede decirse que son más anticonvulsivos o sea medicamentos que evitan los síntomas derivados la actividad paroxística.

La elección de un FAC, está condicionado por una serie de factores, los más importantes ya mencionados. Es conveniente, sin embargo, utilizar la monoterapia, evitando combinaciones en particular de los FACs de primera generación entre sí, debido a las complejas interacciones que pueden desarrollarse. Está más que demostrado, que la monoterapia es superior a la poli terapia, la que no necesariamente lleva al control de las crisis, pero si a incremento de los efectos secundarios.

Niveles séricos

La medición de los niveles séricos de los FACs es un recurso clínico de utilidad, sin embargo no debe sobredimensionarse. Una de las razones es que en nuestro medio, el recurso técnico es ausente, por lo común se cuenta con medición de los FACs clásicos o de primera generación: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valpróico, por otra parte, en el caso de las benzodiacepinas, se mide su presencia en plasma pero no las drogas en particular. Por otra parte puede ser oneroso y clínicamente no necesario. Me explico, una de sus indicaciones, es para determinar el cumplimiento de la terapia por parte del pacientes o sus encargados, en particular cuando un paciente controlado nuevamente en crisis, o cuando estas no se controlan a pesar de utilizar esquemas apropiados de dosificación y administración. También debe de efectuarse cuando se utilizan dos FACs inductores hepáticos, en particular los de primera generación, que se sabe interactúan entre sí. Otra indicación sería, al inicio del tratamiento, cuando se quiere titular la dosis terapéutica, siempre teniendo presente el tiempo que requiere el medicamento para alcanzar el estado estable. El

momento del día para efectuar la prueba es en horas de la mañana, en ayunas, previa ingesta de la primera toma. Recuérdese, que los niveles séricos no necesariamente se correlacionan con la dosis ingerida y con los efectos clínicos, cada paciente metaboliza los medicamentos de forma particular. El control de las crisis puede obtenerse con una dosis baja, menor a lo recomendado, o alta, a veces superando los niveles recomendados, incluso en concentraciones que pueden considerarse tóxicas, todo depende del nivel de adaptación e insisto en el metabolismo del paciente. Una situación particular es el estado epiléptico, condición clínica, urgencia médica, en la que se hace necesario iniciar FACs por vía intravenosa en dosis de saturación, la obtención de niveles terapéuticos a las 24 horas de iniciada la terapia, permiten conocer si aún se está en concentraciones subterapéuticas o en niveles tóxicos. La medición puede obtenerse también de la saliva, sin embargo requiere algunas indicaciones por parte del laboratorio.

Difenilhidantoína sódica o fenitoína sódica (DFH)

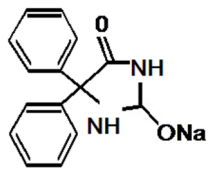


Figura 3.: Difenilhidantoína sódica. 5,5-difenil-2,4-imidazolidinadiona sódica. Fórmula simplificada de la difenilhidantoína sódica.

Propiedades

En lo que respecta a su origen farmacológico y química, este FAC pertenece a la familia de las hidantoínas, drogas de origen sintético derivadas de la hidantoína, con un núcleo

semejante a los barbitúricos, con la diferencia que estos tienen la malonilurea o ácido barbitúrico, y las hidantoínas glicolurea. Este núcleo, tiene potente actividad anticonvulsiva cuando se reemplazan los dos átomos de hidrógeno de la posición cinco por dos grupos fenilo (arilo formado por 6 átomos de carbono y 5 átomos de hidrógeno).

Formalmente se trata de un sistema de benceno donde un hidrógeno es sustituido por el resto de la molécula. Esto da como resultado la difenilhidantoína o fenitoína, que puede dar origen a una sal sódica, la difenilhidantoína sódica [63].

Es uno de los FACs más estudiados, su mecanismo de acción fue bastante investigado por Dixon Woodbury [64]. Además de su actividad sobre los canales de sodio dependientes de voltaje de acción rápida, cuyos efectos se mencionan más adelante, la fenitoína actúa también sobre la conductancia del Ca^{++} inhibiendo la regulación de sistemas enzimáticos dependientes y la calmodulina. Tiene acción al mismo tiempo regulando los niveles de ATP Na^{+}/K^{+}, AMP y GMP cíclico [65].

Farmacocinética

La absorción de la administración oral es un poco irregular pero posee muy buena biodisponibilidad, alrededor de 85-95%. Esto último puede depender de los preparados, por lo que deben de indicarse solo aquellos cuya efectividad haya sido comprobada por el médico. Todas las condiciones que faciliten y aceleren el tránsito gástrico o alteren el pH, o la presencia de alimentos, afectan su absorción.

Las concentraciones pico se alcanzan entre 4 y 12 horas después de su administración. El 90% se liga a las proteínas

plasmáticas, principalmente a la albúmina, por lo que el volumen de distribución aumenta en patologías que disminuyen la producción (cirrosis) o inducen a la eliminación de esta proteína (síndromes nefróticos), de manera similar cuando disminuyen su afinidad (insuficiencia renal) o la desplazan fármacos, esto conduce al incremento de su fracción libre lo que aumenta el riesgo de toxicidad [66, 67].

El metabolismo es en su gran mayoría hepático, mediante un proceso de parahidroxilación por el citocromo P450 (CYP). Durante la bioactivación de este sistema la droga es transformada por CYP2C9 y CYP2C19 en un óxido arénico capaz de producir efectos teratogénicos. Por otra parte, la fenitoína es un potente inductor de este sistema enzimático. A su vez otros FACs, como el felbamato, por ejemplo, al inhibir el CYP2C9 genera un retardo en la eliminación de esta droga aumentando las concentraciones libres y con esto su toxicidad, de manera bastante similar es el efecto del acetaminofén [68, 69, 70].

La vida media, tiene un amplio margen, 7 a 42 horas. Lo que sugiere en principio las diferentes pautas de metabolismo que existen en cada paciente.

Su cinética de eliminación es de orden cero, aspecto que debe tenerse presente cuando se indiquen aumentos de la dosis en monoterapia o cuando se administra simultáneamente con otros FACs o fármacos depresores del sistema enzimático hepático P450 que tienden aumentar la fracción libre, cuyos ejemplos preceden este párrafo.

Este tipo de farmacocinética de manera similar, pero en sentido inverso, ocurre con FACs o fármacos que inducen la actividad de estos sistemas provocando la degradación

más rápida de fenitoína y con ello alteración de su vida media y de los niveles de protección adecuados, entre estos se incluyen: carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valpróico, cortico esteroides, sulfonamidas y etanol.

Aunque debe de considerarse que los FACs, que utilizan esta vía de eliminación o compiten por los mismos sitios de fijación proteica, tienen un efecto dual, en otras palabras impredecible, aumentando o disminuyendo la concentración libre y con ello la reducción en la efectividad de la sustancia o el incremento en su toxicidad, a la vez que pueden afectar su propio metabolismo. La excreción es a través del sistema renal [67].

Por lo general existe una adecuada correlación entre la concentración de fenitoína en plasma y los niveles libres o terapéuticos, estos varían entre 10-20 mcg/mL.

Es importante volver a tener en cuenta, que en muchos laboratorios se mide la totalidad del fármaco, no su fracción libre que en términos generales es la que más interesa, por lo que hay que insistir en que se use la metodología apropiada.

La toma de niveles séricos es obligada en casos en que se sospeche que el paciente no está ingiriendo la dosis recomendada, así como previo al tratamiento del estado epiléptico generalizado o parcial, y posterior a la dosis de saturación.

Aunque debe de considerarse que hay pacientes que mantienen el control de sus crisis en rangos menores o mayores, por lo que el criterio del médico es en último caso el que decide la verdadera validez de esta medida.

Para finalizar este punto traemos a su consideración el interesante estudio de Kerrick, Wolf y Graves, quienes tomando la ecuación de Haidukewych, lograron establecer la medida de la fenitoína libre en pacientes que ingerían conjuntamente ácido valpróico:

Fenitoína libre= [0.095 + 0.001(VPL*)]DFH†

El ácido valpróico desplaza a la difenilhidantoína de sus sitios de fijación proteica, por lo que las fracciones libres aumentan significativamente cuando se da esta combinación [71]. Este trabajo apoya el enunciado previo sobre la importancia de obtener niveles libres, valdría la pena revisar si esta ecuación pudiera aplicarse a otros FACs, utilizados en combinación con difenilhidantoína.

Interacciones

Es de señalar que la fenitoína puede disminuir a su vez la acción terapéutica tanto de otros FACs, como es el caso de lamotrigina y topiramato, o de otros fármacos de uso bastante generalizado como los anticonceptivos, la furosemida, teofilina, o warfarina sódica. Así como el metabolismo de la vitamina D, factores de coagulación dependientes de vitamina K, y el calcio [72]. Puede concluirse este aspecto mencionando que la fenitoína, entre los FACs es uno de los que tiene un perfil problemático de interacción medicamentosa.

* Acido valproico

† Difenilhidantoina

Efectos adversos

Los efectos secundarios pueden ser agudos o crónicos, los primeros dependen de la vía de administración y la dosis con que se inicie el medicamento. Salvo las precauciones que se deben de tener en la administración intravenosa del medicamento, especialmente sus efectos a nivel cardíaco, afecta al sistema nervioso central; nistagmos, vértigo, ataxia, náuseas, vómitos (lo que sugiere afección vestibulocerebelosa), con niveles por arriba de 30µg/mL, puede observarse aumento en la frecuencia del nistagmo, así como alteraciones del movimiento (coreo atetosis y disquinesias oro faciales), oftalmoplegía externa y aumento de las crisis, así como un cuadro encefalopático caracterizado por letargia, delirio, psicosis, estupor y coma [73, 74]. Aunque no es un depresor del sistema nervioso central algunos pacientes experimentan somnolencia.

Los efectos cutáneos debutan generalmente durante la fase de inducción o inicio del tratamiento, aunque también pueden ser tardíos. Son reacciones de idiosincrasia producto de la formación de reactivos metabólicos (óxidos arénicos) ya sea directamente (deficiencias en la detoxificación resultado de una inadecuada actividad de la epóxido hidrolasa) o indirectamente a través de una respuesta inmune o mediada por radicales libres [75]. El rash se presenta en alrededor del 8.5% de pacientes siendo más frecuente en niños y adolescentes. Esta ampliamente demostrado que puede existir reacción cruzada entre la fenitoína y la carbamazepina hasta en un 80% de los pacientes, mucho mayor que con otros FACs [76].

El medicamento, como ya fue señalado, está incluido entre los fármacos que pueden producir el "síndrome de hipersensibilidad" [77], teniendo en cuenta que este puede presentarse por lo general, en los primeros tres meses.

Otras reacciones graves incluyen la necrólisis epidérmica tóxica, y síndrome de Stevens-Johnson. Se considera actualmente que esta complicación grave está asociada con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B* 1052 que reacciona frente a la fenitoína [78]. Otras reacciones idiosincráticas incluyen: anemia aplásica, hepatitis, pseudolinfoma y una reacción similar al lupus eritematoso [79].

En cuanto a los efectos crónicos, estos están ampliamente documentados, los más frecuentes son: hiperplasia gingival, hirsutismo, acné, engrosamiento de las facciones faciales, reducción del crecimiento en niños, alteraciones en los niveles de folato, disminución de la vitamina K en recién nacidos, alteraciones en hormonas tiroideas con aumento correspondiente de hormona estimulante del tiroides, aumento de la conversión de testosterona a estradiol, disminución del libido y alteraciones en los espermatozoides y aumento de lipoproteína de alta densidad (HDL) con disminución de las lipoproteínas de baja densidad LDL, y disminución en la producción de inmunoglobulinas con descenso de IgG. No está dilucidado si muchas de estas alteraciones se deben a la fenitoína con sus intermediarios óxidos arénicos o a la epilepsia en sí [69, 80, 81, 82, 83, 84].

Uso clínico

En cuanto a su uso clínico, la fenitoína, tiene varios esquemas de dosificación. Para el estado de mal o "status epilepticus", independientemente si es generalizado o parcial, este fármaco es el de elección, la dosis en esa emergencia es de 15 a 20 mg/kg, si no se controla con esa dosis, puede agregarse otra de 10 mg/kg, normalmente con la dosis inicial se alcanzan niveles que superan los 20 µg/mL.

Independientemente de la dosis de carga, esta no debe ser administrada a más de 50 mg/minuto, dado el riesgo de complicaciones cardiovasculares: hipotensión, fibrilación atrial, depresión de la conducción ventricular, fibrilación ventricular, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca ateroesclerótica existente y en ancianos, en quienes la dosis no debe de exceder los 25mg/minuto [85, 86, 87, 88].

La fenitoína puede ser administrada en solución salina, no en dextrosa en agua.

No se recomienda la administración intramuscular por su absorción errática, el dolor en el sitio de la inyección y la cristalización de fármaco [89, 90, 91].

Aunque hay una variedad de protocolos en los que la difenilhidantoína es sustituida por otros fármacos, esta continúa en la gran mayoría como la droga de elección [92, 93, 94]. Para una revisión más profunda del tema, referimos al capítulo de "Status Epilepticus".

En cuanto a la dosis de mantenimiento, se considera que es entre 5 y 10 mg/kg/día. Siempre recomendamos el inicio gradual, teniendo en cuenta que el estado estable cuando se sigue este régimen se alcanza en aproximadamente de 5 vidas medias.

Aunque hay un esquema establecido de iniciar en el adulto una dosis de 300 mg/día dividido en tres o dos tomas, sin embargo está probado que esta cantidad, provee concentraciones entre 10 y 20 µg/mL en 30% de pacientes, y un 57% tienen concentraciones debajo de 10 µg/mL, cuando se compara con la dosis de mantenimiento por kilo de peso, con esta se obtienen niveles entre 10 y 20 µg/mL en un 45%, menos de 10 µg/mL en el 35% y más de 20 µg/mL en el 20%, resultados más que interesantes, por lo que recomendamos leer el trabajo de Tozer y Winter para conocer su metodología con relación a estos resultados particulares [95].

Las principales indicaciones de la difenilhidantoína sódica son: convulsiones generalizadas primarias tónico-clónicas, convulsiones parciales, convulsiones neonatales, status epilepticus; en el síndrome de Lennox-Gastaut su eficacia está limitada al componente tónico clónico [68, 96].

Precauciones

En relación al embarazo y los efectos teratogénicos que potencialmente es capaz de producir, particularmente cuando se administra en poli terapia, la fenitoína sódica ha sido catalogada como fármaco de categoría D de riesgo de teratogenia. Las embarazadas, por otra parte necesitan un monitoreo en los tres primeros meses ya que la concentración libre tiende a disminuir y por consiguiente puede resultar necesario hacer el ajuste adecuado en la dosis del medicamento.

Finalmente es de considerar que en los ancianos es recomendable iniciar una dosis entre 2 a 3 mg/kg/día, incre-

mentándola cuidadosamente. La diálisis peritoneal ambulatoria no afecta significativamente los niveles de DFH; en cambio, la hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica puede remover significativamente los niveles de la droga [97, 98].

Contraindicaciones

En lo que respecta a sus contraindicaciones destacan: Hipersensibilidad a la hidantoína, bloqueo sino auricular de segundo y tercer grado, síndrome de Stokes-Adams; cuando se administra por vía endovenosa [77, 99].

Presentaciones

Las presentaciones farmacéuticas disponibles en Guatemala incluyen: tabletas buco dispersables de 100 mg, cápsulas de 100 mg, suspensión de 125 mg por 5 ml (ya que puede sedimentarse es conveniente agitar el frasco antes de la toma dejarlo en reposo unos minutos), ampollas con 200 mg por 2 cc.

Conclusión

Como conclusión podemos decir que la fenitoína, es una droga efectiva y sumamente útil, en especial por su precio y disponibilidad, no obstante sus efectos colaterales agudos y a largo plazo, especialmente en el niño, adolescente y en la mujer en edad reproductiva hacen difícil su elección, en particular cuando existen otros fármacos con menos potencial tóxico en estos grupos etarios. No obstante en nuestro

medio por diferentes motivos continúa siendo un FACs de primera elección.

Carbamazepina (CBZ)

Propiedades

Es un iminostilbeno con estructura similar a los antidepresivos tricíclicos y algunos psicótropos (imipramina, maprotilina, clorpromazina) (vea la figura 4). Por lo que puede catalogarse de FAC tricíclico. La diferencia con estos es que son sustancias neutrales debido a la cadena lateral carbamilo en la posición 5. Esta confiere a la carbamazepina un efecto anticonvulsivo potente así como su metabolito 10, 11-Epóxido, por lo que recomendamos ver el diagrama de su estructura química y sus vías de metabolismo [100, 101, 102].

El mecanismo de acción de la carbamazepina y su metabolito activo es similar al de la fenitoína sódica: bloquea la conductancia iónica de la membrana dependiente de voltaje principalmente los canales de Na^+ modulando la activación rápida, reduciendo la descarga neuronal repetitiva de alta frecuencia característica del fenómeno epiléptico. Al mismo tiempo actúa sobre los canales de Ca^{++} tipo L [100, 101, 103].

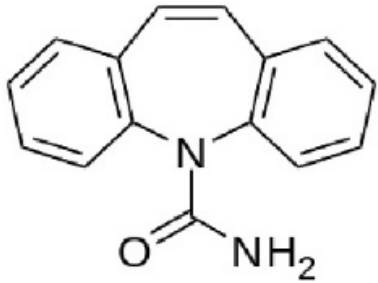


Figura 4.: *Carbamazepina. 5-Carbamil-5H-dibenzo[b,f]azepina*. Fórmula simplificada de carbamazepina. Destacan los anillos aromáticos que forman la dibenzoazepina y el grupo carbamilo unido en la posición 5 al nitrógeno del heterociclo.

Farmacocinética

En cuanto a su farmacocinética, la carbamazepina tiene un comportamiento muy particular. Su absorción no es la ideal; es lenta y errática, con una biodisponibilidad promedio del 80%, los niveles plasmáticos pico se obtienen entre las 4-8 horas después de la ingestión.

Curiosamente en tratamientos crónicos con este FAC, el monitoreo de los niveles séricos durante la fase de absorción, picos secundarios y terciarias, sugiere que la absorción de la carbamazepina no sigue un proceso cinético de primer orden [101]. Las causas de la irregularidad en su absorción pueden deberse a un enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, lo cual probablemente sea un efecto anticolinérgico. El estudio de Riad, Chang y Wagner [104] basado en estas observaciones trata de explicar los movimientos cinéticos de este FAC concluyendo que en el humano la absorción de carbamazepina presenta ambas cinéticas: linear o uno y de orden cero. Esta última provoca una biodisponibilidad del 35% del fármaco. Los datos del estudio concluyen en que hay una absorción lenta y prolongada. Esto también puede explicar los numerosos picos secundarios con variaciones en la concentración de la droga y las concentraciones plasmáticas más estables en las presentaciones de liberación lenta.

El tema de la biodisponibilidad de carbamazepina ha sido difícil de establecer con exactitud debido a que no existen formulaciones inyectables. El trabajo de Faigle y Feldman concluyó en un que el rango de biodisponibilidad oscilaba entre 75 a 85% [105].

En lo que respecta a su distribución, sobre la base de estudios en animales, se concluye que la carbamazepina se distribuye amplia y rápidamente en varios órganos y tejidos, alcanzando sus mayores concentraciones en vísceras con alto riego sanguíneo: hígado, cerebro y riñón [106].

Estudios experimentales de distribución de carbamazepina poco tiempo después de la toma de una dosis en diferentes zonas del cerebro muestran rápidamente concentraciones en corteza, tálamo e hipocampo. Con la medicación continua estas tienden a presentar una elevación progresiva, posteriormente ocurre lo mismo en zonas subcorticales.

Su distribución es muy similar a la de otras drogas lipofílicas y refleja la integridad de la vascularidad y riego sanguíneo cerebral. En cuanto a las concentraciones en líquido cefalorraquídeo, estas, alcanzan un rango de 17 a 31% de las plasmáticas, las de su epóxido carbamacepina-10,-diol son aún más altas, 45-55%. Este último punto es importante dado que los niveles del metabolito muestran ser también bastante uniformes [107, 108, 109, 110]. Vale la pena agregar que los pacientes con epilepsia refractaria tratados con cirugía, mostraron rangos bastante similares a los que se registraron en estudios experimentales con animales, encontrando también las mismas concentraciones del metabolito [111].

Finalmente, en lo que respecta a la fijación de la carbamazepina a proteínas plasmáticas, en estudios *in vitro* e *in vivo* en voluntarios sanos, con valores séricos de 3 a 30 µg/mL, este FAC mostró una afinidad de 75 a 78%. Además de la albúmina hay otras proteínas implicadas en este proceso.

Con relación a su epóxido, se mantiene una asociación constante la que oscila entre 48 y 53%, Valores similares han

sido reportados en pacientes epilépticos adultos con otras enfermedades así como en caso de altas concentraciones. Se ha observado una baja afinidad en pacientes con hepatopatías. Cabe destacar el rol importante que tiene la alfa$_1$glicoproteína-ácida en la captación y fijación de carbamazepina, mostrando que la fracción libre de este FAC es inversamente proporcional a las cantidades de alfa$_1$glicoproteína-ácida. Sin embargo esta puede elevarse en presencia de procesos inflamatorios, infecciosos o trauma, agregando que con la edad cambia su función [106, 107, 108, 112].

Su eliminación por biotransformación sucede completamente a nivel hepático. Hay tres vías paralelas de metabolismo: la del epóxido-diol, oxidación aromática y conjugación. En esas dos rutas se procesa el 80 a 90% de carbamazepina.

Los principales metabolitos que se encuentran en la orina son debidos a la oxidación de carbamazepina 10,11-epóxido al anillo azepínico (40%); hidroxilación del anillo aromático 6 (25%); N-glucoronidación del anillo carbamilo (15%) dependiente la uridina microsomal difosfato glucoroniltransferasa (UDPGT); metabolismo de la carbamazepina y sus metabolitos fenólicos conjugados con ácido sulfúrico (5%).

El mecanismo de oxidación de carbamazepina sucede por las vías enzimáticas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2C8 al epóxido activo carbamazepina 10,11-epóxido. Este metabolito contribuye a las reacciones alérgicas cutáneas y otros efectos colaterales importantes.

Finalmente, carbamazepina induce su propio metabolismo. Ha sido estimado en voluntarios, que este fenómeno se inicia entre los dos y cuatro días seguida de una etapa plateau de veinte a treinta días después, este proceso se debe a la

actividad de CYP3A4. La vida media tiende a acortarse, los niveles séricos disminuyen y aumenta su eliminación, lo que tiende a ser más elevado cuando se utiliza en terapia combinada [102, 113].

En lo que se refiere a la vida media, tiene una amplitud interesante, entre 5 y 20-23 horas. El margen terapéutico de referencia se acepta que es entre 4-12 µg/mL, aunque como sucede con estos valores no hay estudios prospectivos controlados que establezcan esos rangos [114, 115].

Interacciones

En lo referente a la interacción con otros medicamentos, puede afirmarse que carbamazepina es una droga frágil, particularmente por el gran número de fármacos que inducen o inhiben las isoenzimas CYP3A4, por otro lado sus metabolitos inducen CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, y CYP1A2, lo que produce un aumento en el metabolismo de varios fármacos incluyendo FACs disminuyendo los niveles séricos de estos últimos [116].

Con respecto a sus interacciones con otros FACs recomiendo las publicaciones de Philip Patsalos y Emilio Perucca [117, 118] su efecto es variable e impredecible Entre los que disminuyen los niveles plasmáticos de carbamazepina están: fenobarbital, fenitoína sódica, moléculas estas que incrementan el metabolismo y eliminación de carbamazepina.

El ácido valpróico inhibe el metabolismo de la epóxido hidrolasa e incrementa los niveles de carbamazepina 10,11-epóxido. Por otra parte, carbamazepina, disminuye los niveles de clobazam, clonacepam, lamotrigina, etosuximida,

fenitoína sódica, topiramato, ácido valpróico y felbamato[117, 118].

Hay dos interacciones importantes que el médico tiene que tener presente cuando utilice la combinación de carbamazepina con lamotrigina o levetiracetam. En ambas asociaciones hay un aumento de reacciones y síntomas neurotóxicos, independientemente de la dosis y de las concentraciones séricas, son estos: cefalea, náusea, vómitos, diplopía y ataxia [118].

Con relación a otros fármacos las interacciones son considerables por lo que se hace necesario conocerlos, entre estos: Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), beta bloqueadores, anticonceptivos, teofilina, isoniacida, anti fúngicos orales, haloperidol, fluoxetina, fluvoxamina, trazodona, verapamilo, olanzapina, quetiapina, dexametazona, albendazole, felodipina, metilprednisolona, metrotexate, risperidona, tioridazina, warfarina y otros. De manera particular tienen que considerarse fármacos que afectan la conducción cardíaca ya la asociación con carbamazepina puede producir cardiotoxicidad grave [112, 119, 120].

Efectos adversos

En lo que respecta a los efectos secundarios producidos por la ingesta de carbamazepina, se presentan en un 50% de pacientes, pero sólo entre el 5 a 10% necesitan el retiro del FAC. Los efectos colaterales han sido bien detectados, por lo que pueden agruparse en: neurotóxicos, reacciones de hipersensibilidad, hematológicos, endocrinológicos, teratogénicos y otros, recomendamos el estudio cooperativo de Mattson, Cramer y Collins, al que ya nos referimos, así

como el de Pellock, Holmes y Gillman [121, 122, 123, 124). Prácticamente a estos nos referimos y resumimos sus principales hallazgos.

Partamos de que los efectos neurotóxicos son prácticamente los mismos que con los FACs estándar. Las reacciones adversas ocurren con más frecuencia al iniciar la terapia y por lo general son gastrointestinales, por lo general la náusea. El efecto neurotóxico más frecuente es la sedación, aunque también se ha reportado mareos, diplopía, visión borrosa, cefalea, ataxia, tremor y nistagmos, también se han reportado trastornos del movimiento tipo coreo atetosis, distonías y tics, efectos que pueden ser resultado de niveles tóxicos [120, 122, 123, 124, 125, 126]. Obviamente la combinación con otros FACs pueden empeorar estos efectos. La recomendación es iniciar el medicamento en la dosis recomendada 10 a 15 mg/kg, gradualmente y mantener los niveles séricos entre 4 y 12 µg/ml. Mucho mejor si se emplean formulaciones de liberación controlada.

Un tema que no deja de despertar interés, es el efecto de carbamazepina en la función cognitiva. Revisando los estudios de Meador, Trimble, Anderkalp y Vermeulen, pueden deducirse conclusiones interesantes. Una de estas es que no hay mayor diferencias en este punto entre la carbamazepina, la fenitoína sódica y el ácido valpróico, pero si la hay cuando se compara con el fenobarbital, este FAC, si afecta la función cognitiva [127, 128, 129, 130].

En lo que respecta a las reacciones por idiosincrasia, en primer lugar están las cutáneas que pueden ocurrir en alrededor del 10% de los pacientes por lo general en las primeras semanas o meses de iniciado el tratamiento. La frecuencia

del rash, manifestación más común, no difiere de la observada en otros FACs estándar, con excepción del ácido valpróico que tiene menor incidencia [121].

En cuanto al temido síndrome de hipersensibilidad cutánea a anticonvulsivos (AHS), no está de más recordar que se relaciona con todos los FACs que poseen cadenas aromáticas en su estructura química: fenobarbital, fenitoína sódica, y lamotrigina. El cuadro se produce entre la segunda y cuarta semana de tratamiento, principia con fiebre, exantema, linfoadenopatía, faringitis, y comprometer el riñón, hígado, pulmones y sistema hematopoyético. Recuérdese que los que presentan este cuadro pueden tener reacciones cruzadas con los FACs mencionados [131]. De acuerdo con el estudio de Mattson, Cramer y Collins, el ácido valpróico, es el FAC que tiene menos incidencia de presentar esta reacción grave, alrededor del 1% [132].

Dentro de las reacciones dérmicas graves y de serio pronóstico que pueden presentarse con la ingesta de carbamazepina están los síndromes de Stevens-Johnson, y el síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica necrotizante) [125]. Finalmente, también se ha reportado un cuadro de miocarditis eosinofílica, con mal pronóstico [125, 133].

Las reacciones hematológicas, merecen una atención particular. El efecto más temido es la anemia aplásica, ésta se ha calculado que se presenta en 1 de cada 200,000 pacientes que ingieren carbamazepina. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que los primeros casos se reportaron en pacientes mayores que ingerían el medicamento debido a Neuralgia del Trigémino. Sugiriendo que la edad podría ser un factor

de riesgo. Vale la pena considerar en su justo nivel el control periódico hematológico como predictor de esta condición [123, 134].

Por otra parte, la leucopenia, es una complicación que puede confundirse con la anemia aplásica. Esta ocurre con frecuencia al inicio de la terapia con carbamazepina [118, 120, 134]. En el estudio multicéntrico de Mattson, Cramer y Collins, un 30% de los pacientes presentaron recuentos leucocitarios menores de 5,000 durante los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque fue mayor en pacientes con carbamazepina, no tuvo una diferencia significativa frente a fenobarbital o fenitoína sódica. Aunque es un efecto que se considera transitorio, el médico debe de evaluar su alcance y si conviene o no retirar la carbamazepina [121]. Vale, agregar el estudio cohorte de Blackburn, Oliart, García Rodríguez y col (1998), en donde investigaron la relación entre FACs: carbamazepina, ácido valpróico, fenitoína sódica, y fenobarbital y discrasias sanguíneas. Los investigadores concluyeron en que las complicaciones hematopoyéticas serias son muy bajas en este grupo de fármacos. Con respecto a la neutropenia, encontraron que esta se presenta en los primeros meses de terapia, sin que un FAC se diferencia de otro [135].

Otros efectos a destacar son los endocrinológicos, entre estos: alteraciones en los test tiroideos, aunque el paciente permanece eutiroideo, los hipotiroideos por el contrario tienen que recibir dosis altas de T_4 [125]. Carbamazepina puede producir síndrome de ovario poliquístico, aunque en un porcentaje mucho menor al que genera el ácido valpróico [136].

En cuanto a la retención de agua y la hiponatremia secundaria, se han considerado hipótesis que van desde la liberación inapropiada de hormona antidiurética (HAD), a un efecto tubular directo o una mezcla de ambos. Este problema puede ser importante en pacientes que por alguna enfermedad de base, por ejemplo: insuficiencia cardíaca congestiva la retención de líquidos este contraindicada. Los cuadros de hiponatremia pueden llevar a encefalopatía y agravamiento de las convulsiones. Aunque, como veremos es más frecuente y grave en los pacientes que ingieren oxcarbazepina, especialmente en el anciano [121, 137].

En cuanto a la hepato-toxicidad de carbamazepina, se encuentra reportado, entre un 5 a 21% de los pacientes, la elevación enzimática que incluye la γ-glutamiltransferasa. Estas elevaciones no tienen mayor significado clínico y tienden a regresar a su nivel basal cuando se retira el fármaco. Más grave, es la hepatitis granulomatosa asociada a colestasis, resultado de la hipersensibilidad a la droga, hay otro tipo, puede decirse más benigno, ya que produce hepatitis sin colestasis (100).

Uso clínico

La eficacia de carbamazepina en monoterapia está comprobada, varios estudios comparativos con otros FACs: fenobarbital, fenitoína sódica, ácido valpróico, y lamotrigina, han dado resultados interesantes. Recomendamos en primer lugar el artículo de Pierre Loiseau [121]. Luego hacemos un resumen de una serie de estudios, importantes, para conocer mejor la base del uso clínico de carbamazepina. En un orden cronológico entre otros mencionamos los siguientes:

1. El primer gran estudio comparativo de carbamazepina con otros FACs, lo efectuaron Mattson RH, Cramer JA, Collins JK y cols. (1985, año de publicación). El número de pacientes reclutados fue de 662 adultos con crisis parciales y convulsiones tónico clónicas secundariamente generalizadas. El diseño consistió en un estudio doble ciego en el que la efectividad de carbamazepina se comparó con fenobarbital, fenitoína sódica, y primidona. Las conclusiones que en las crisis secundariamente generalizadas, la efectividad fue igual para los cuatro fármacos. En cuanto a las crisis parciales carbamazepina y fenitoína sódica, tuvieron efecto similar, sin embargo carbamazepina fue más efectiva que los barbituratos en el control de este tipo de crisis [132].

2. Otros estudio multicéntrico, utilizó un diseño doble ciego aleatorizado a 5 años de seguimiento, fue efectuado por Mattson, Cramer, Collins y col (1992), quienes compararon la efectividad del ácido valpróico con carbamazepina, en el tratamiento de 480 pacientes adultos; 206 con crisis parciales complejas, y 247 con crisis secundariamente generalizadas. Los pacientes fueron randomizados, asignándoles carbamazepina o divalproex sódico (valproato) ajustando la dosis al rango terapéutico. Los pacientes estuvieron en seguimiento por cinco años hasta que las crisis fueron incontroladas o por la presencia de efectos colaterales indeseables o la combinación de ambos eventos. Las conclusiones del estudio mostraron que valproato y carbamazepina fueron igualmente efectivas en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas, pero carbamazepina proveyó un mejor control en los pacientes

con crisis parciales con menores efectos secundarios [138].

3. M. Nieto-Barrera, M. Brozmanova y cols. (2001), compararon la eficacia de carbamazepina contra lamotrigina, en convulsiones parciales recién diagnosticadas. En este estudio multicéntrico abierto se incluyó 618 pacientes, 201 tratados con carbamazepina y 417 con lamotrigina; en una proporción de 2:1. Los pacientes se distribuyeron por edad: 2-12 años, 13 a 64, 64 en adelante. En el caso de lamotrigina, la dosis se administró por kilo de peso, y con incrementos cada dos semanas, teniendo en cuenta la edad. Esta fue incrementándose y adaptándose en las primeras 7 semanas. La eficacia fue considerada sobre la base de la proporción de pacientes libres de crisis en las primeras 16 semanas. Del grupo de carbamazepina, 77% de los pacientes terminaron el estudio, del grupo de lamotrigina 81%. Del grupo que tomaban carbamazepina 83 pacientes (41%) presentaron efectos colaterales frente 132 (32%) de los que ingerían lamotrigina. La somnolencia fue el efecto secundario más presentado alrededor de un 5%, 4% en los pacientes con lamotrigina frente a un 11% de los que ingerían carbamazepina. En conclusión ambos FACs en monoterapia mostraron una efectividad del 73% para los pacientes puestos con carbamazepina frente a 63% de los tratados como lamotrigina, los autores los consideraron igualmente efectivos, sin embargo, en cuanto a tolerancia y efectos secundarios lamotrigina fue superior a carbamazepina y permitió a los pacientes continuar con su tratamiento [139].

4. En el estudio realizado por Privitera, Brodie, Mattson y col (2003), se comparó la eficacia del topiramato, carbamazepina y ácido valpróico, como tratamiento de inicio en pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia cuando mínimo de tres meses de efectuado este. Cada investigador seleccionó carbamazepina (600 mg/día) o ácido valpróico (1,250 mg/día), como terapia preferencial basada en la presentación clínica del paciente. Los que recibieron esta terapia, fueron agrupados en una rama. Dentro de esta se efectuó randomización a tratamiento doble ciego con FACs mencionados o topiramato, con dosis de 100 a 200 mg/día. Continuaron bajo esta línea hasta la finalización del estudio o cuando 6 meses más tarde, el último paciente fue randomizado. Los resultados no mostraron diferencias estadísticas significativas entre las dosis fijas de los tres FACs. La eficacia se midió por el tiempo de éxito desde la primera convulsión y la proporción de pacientes sin convulsiones dentro de los 6 meses de tratamiento. El topiramato en dosis de 100 mg/día, tuvo menos eventos adversos por lo que fue menos descontinuado. Esta dosis mostró al menos ser tan efectiva como las decarbamazepina y ácido valpróico [140].

5. Brodie, Perucca, Ben-Menachem y Ryvlin (2007), compararon la eficacia de carbamazepina en tabletas de liberación controlada versus levetiracetam. Es un estudio prospectivo sobre la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam en comparación con carbamazepina de liberación controlada, como primera opción de tratamiento en pacientes con epilepsia recién diagnosticada. Adultos con diagnóstico de crisis parciales o generali-

zadas tónico clónicas, en el año anterior fueron randomizados, asignándoles levetiracetam 500 mg dos veces al día (288 pacientes), o carbamazepina de liberación controlada 200 mg dos veces al día (291 pacientes). El estudio fue multicéntrico, doble ciego sin inferioridad entre grupos paralelos. Si ocurría una convulsión dentro de las 26 semanas de estabilización, la dosis se incrementó a 1500 mg/día de levetiracetam y a 600 mg de carbamazepina dos veces al día. Los pacientes alcanzaron la primera etapa (6 meses libres de crisis) continuando su tratamiento por 6 meses más. Las conclusiones del estudio demostraron que un 73%(56.6%) de los pacientes randomizados bajo régimen con levetiracetam y 72.8% (58.5%) con carbamazepina de liberación controlada, estuvieron libres de convulsiones. De todos los pacientes que alcanzaron de 6 meses a un año de control de sus crisis 80.1% (86%) en el grupo de levetiracetam y 85.4% (89.3%) en el grupo de carbamazepina hubo que disminuir el nivel de dosis. El porcentaje de efectos adversos fue 14.4% con levetiracetam y 19.2% con carbamazepina. En síntesis, ambos FACs tuvieron una eficacia similar [141].

En cuanto a su lugar en el manejo de las enfermedades epilépticas, carbamazepina es efectiva en las formas idiopáticas o sintomáticas focales, con o sin crisis tónico clónicas secundariamente generalizadas. Es también un FAC de primera línea en las crisis generalizadas tónico clónicas [118].

El tratamiento con carbamazepina debe de iniciarse de manera gradual hasta llegar a la dosis de mantenimiento deseada, esto toma como promedio de 2 a cuatro semanas. La dosis en adultos oscila entre 5 a 15 mg/kg/día, mientras

que en niños puede llegar hasta 20 mg/kg/día. Los niveles séricos terapéuticos se encuentran entre 4 y 12 µg/mL, con las formulaciones simples se administran en intervalos de 6 y 8 horas, las presentaciones de liberación controlada, permiten tomas cada 12 horas. Cuando se emplea en poli terapia debe de ajustarse la dosis [118].

Precauciones

En cuanto a la indicación de carbamazepina, en pacientes ancianos con crisis parciales, hay un estudio básico y bien estructurado, conducido por Glauser, Ben Menachem y Burgeois, es este se establecen guías de tratamiento analizando la evidencia base sobre la efectividad y eficacia como monoterapia de los FACs en convulsiones y síndromes epilépticos. El anciano, es un paciente particular, en muchos aspectos. En esta publicación, se consideró que la carbamazepina tiene una eficacia menor y más efectos colaterales que lamotrigina y gabapentina [142].

En lo referente a los efectos teratogénicos, las malformaciones congénitas tienen una incidencia entre 5.7 y 7.5%. Si bien es más baja que la del ácido valpróico (11.1%) y fenitoína sódica, pero es ligeramente superior a la del fenobarbital (5.1%), la incidencia aumenta con la edad y con la polifarmacia [143, 144].

El riesgo relativo de malformaciones congénitas en comparación con controles generales fue de 2.24 [137]. Se ha encontrado una reducción de alrededor de 250 gr en el peso del recién nacido, que ha sido expuesto in útero a la carbamazepina [100].

De acuerdo con los datos de la investigación clínica "Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE)", de 8,005 casos de malformaciones congénitas, 299 niños estaban expuestos a carbamazepina. De estos estos 299 infantes, 46 (15.4%) tenían malformaciones. Las más significativas fueron:

- Con monoterapia: hipertelorismo, defectos craneales, y espina bífida (8.7%).
- En combinación con otros FAC fueron más comunes las malformaciones cardíacas (17.4%) [144].

Con relación a las malformaciones del tubo neural hay varios reportes y estudios pequeños que implican a carbamazepina, relación que aún queda por establecer mejor [145, 146]. Por otra parte, las investigaciones de Kimford J. Meador, deben siempre de considerarse en el momento de tocar este tema. De acuerdo a este autor la carbamazepina tiene un bajo riesgo de teratogenia en monoterapia: 2.2 a 4.0. Aunque no son conclusiones definitivas ya que faltan estudios que investiguen la relación individual del paciente con los respectivos FACs [147]. Carbamazepina está catalogado en la categoría "C" como medicación teratogénica por la FDA [114].

Las presentaciones que se encuentran en nuestro país son: tabletas de carbamazepina de 200 y 400 mg, y, de liberación controlada de 200 y 400 mg. Suspensión de 100 mg/5ml.

Fuera de sus indicaciones para enfermedades epilépticas carbamazepina, se utiliza como tratamiento de elección en la neuralgia del trigémino y como tratamiento en la manía y en la prevención de recaídas del trastorno bipolar [148, 149, 150]

Oxcarbazepina

Propiedades

Oxcarbazepina, tiene la siguiente estructura química: 10,11-dihidro-10-oxo-carbamazepina o 10-oxo-carbazepina es un 10-ceto análogo de la carbamazepina. Está compuesta básicamente por dos anillos bencenos y uno heterocíclico nitrogenado de siete miembros, que en conjunto forman el núcleo debenzazepínico, propio de los antidepresivos tricíclicos, y el derivado iminostilbeno con un grupo carbamilo (NH_2─CO) en la posición 5, común a la carbamazepina [151].

En realidad debe de hablarse de oxcarbazepina como una pro droga, cuyos principales metabolitos son dos enantiómeros o isómeros ópticos, estos son idénticos pero no superponibles, tal como sucede con una mano con relación a la otra. Cada uno tiene una letra latina: R (*rectus*)= derecho, y S (sinister)= izquierdo. Las dos formas enantiómeras tienen las mismas propiedades excepto su respuesta a la luz ultravioleta. Los dos derivados de la oxcarbazepina: (*S*)-MHD y (*R*)-MHD aparecen en la publicación de Schütz y

cols., de 1986 [152], un artículo básico para comprender el metabolismo de 14C-oxcarbazepina en humanos.

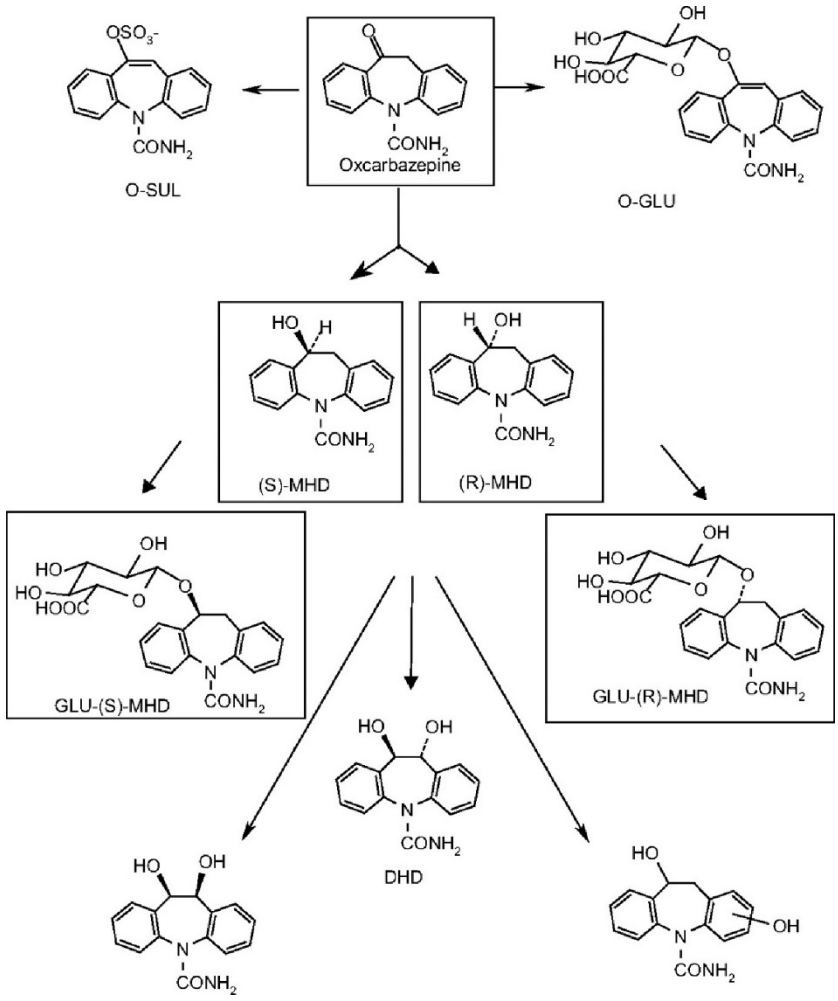


Figura 5.: Metabolismo de oxcarbazepina en humanos. Glucoronidación en la parte superior, enantiómeros (S)-MHD y (R)-MHD. Tomado de G. Flesch y col (2011) [155]

Sin embargo la primera vez que fueron obtenidos simultáneamente ambos enantiómeros por medio de un método estereoselectivo (enantioselectivo) se debe al trabajo de Gerard Flesch y cols [153], dentro de su estudio sobre estos compuestos aparece otra publicación excelente en 2011 [154, 155].

Puede observarse en la figura 5 todo el proceso metabólico y en la 6 el mismo proceso más resumido.

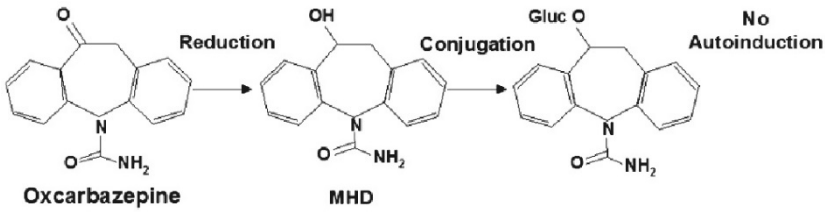


Figura 6.: Reducción de oxcarbazepina (OXC) a su metabolito activo, derivado monohidróxido (MHD) hydroxi-10,11-dihidro-5H-dibezazepina-5-carboxamida.

Es importante detenernos en revisar un punto que puede parecer trivial pero no es así. ¿Es oxcarbazepina distinta a la carbamazepina? y de ser afirmativa la respuesta a esta pregunta, ¿en qué se diferencian?.

Una buena respuesta la encontramos en la publicación de Schmidt y Elger [156]. Sus conclusiones parten del desarrollo de oxcarbazepina que se llevó a cabo a través de una variación en la carbamazepina con el propósito de evitar los metabolitos causantes de los efectos secundarios de este FAC. Aunque inicialmente se consideraron bastante semejantes aduciendo solamente menores efectos secundarios, la diferencia principió a considerarse. Ya que aunque ambas actúan en los canales de sodio voltaje dependientes, su acción en la modulación de los canales de calcio es distinta debido

a que oxcarbazepina actúa en tipos distintos a los de carbamazepina. Su metabolismo también difiere, carbamazepina es oxidada por el sistema citocromo P450, oxcarbazepina es metabolizada por reducción y su mitad ceto es convertida a la forma de un derivado monohidroxido (MHD), que a su vez es glucuronidado y excretado en la orina. La oxcarbazepina prácticamente no tiene metabolismo hepático por vía del mencionado sistema enzimático. Por otra parte, presentó menos interacciones al asociarse con ácido valpróico a diferencia de la carbamazepina. De igual manera, oxcarbazepina no presenta las alteraciones en las hormonas tiroideas y sexuales que tiene la carbamazepina y tampoco alteraciones en lípidos. Finalmente el porcentaje de rash es menor con oxcarbazepina, punto que revisamos más adelante. La cantidad de estudios comparativos entre ambos FACs, muestra el interés que suscita este tema, no vamos a entrar en detalle sobre estos, pero incluimos algunos para el interesado en revisarlos [49, 157, 158, 159, 160, 161].

Farmacocinética

Los metabolitos con siglas en inglés de MHD (monohydroxylate derivative) o derivado monohidroxilado con fórmula hydroxi-10,11-dihidro-5H-dibezazepina-5-carboxamida [162], o licarbazepina [163] son estructuras racémicas mixtas, 80% S(activo) y 20% R(inactivo). Para producirlos oxcarbazepina pasa por un metabolismo pre sistémico rápido por 10-ceto reducción provocada por la acción de la enzima citosol arilcetona reductasa, siendo parcialmente conjugada con ácido glucorónido y parcialmente biotransformada a dihidroxidiol (DHD) antes de excretarse con la orina [150, 154]. Este metabolito es degradado en una primera

fase por conjugación con el ácido glucorónido. Los otros dos metabolitos 10,11-trans dihidrodiol (S,S—DHD y R,R—DHD) no son farmacológicamente activos. La excreción renal es mayor del 95%, 49% como glucorónido de 10-hidroxicarbazepina y 27% como tal sin cambios.

Como ya señalamos los enantiómeros son realmente los que generan la actividad anticonvulsiva de oxcarbazepina [150, 153, 154, 162, 163]. Es importantísimo señalar que de los dos, el enantiómero S-MHD es el mayor metabolito que se encuentra en humanos (45-46%) por lo que puede deducirse que es el más importante [150, 154, 164]. Para comprender mejor estos procesos ver la Figura 5. Por otra parte, un punto vital, aunque de escaso valor en el metabolismo es el hecho de que oxcarbazepina depende solo marginalmente del sistema enzimático del citocromo P450. Esto sugiere que no produce inducción significativa de este sistema, lo que podría explicar, como veremos adelante, la modesta interacción con otros FACs [165].

La biodisponibilidad oral de oxcarbazepina es del 100%, la ingesta conjunta de alimentos no demora su absorción, su pico máximo de concentración al igual que el de su metabolito MDH, se alcanza entre 3 y 6 horas después de las dosis respectiva [166].

El estado estable de MDH alcanza en 2 a 3 días [163]. No obstante, la vida media de la droga oscila entre 8 y 10 horas, alcanzando su estado estable o terapéutico entre 7 y 14 días [167].

Su farmacocinética es linear o de primer orden. Se fija a las proteínas de la siguiente manera: 60% oxcarbazepina y 40% MDH, su volumen de distribución es de 0.75 L/kg. Su con-

centración en la saliva es igual a la plasmática [153, 154] **.** Oxcarbazepina y MDH, atraviesan la placenta, al parecer Oxcarbazepina más rápido que MDH, también, se considera que puede haber metabolismo en este sitio [168]. Se excretan por la leche materna, con una relación entre esta concentración y la plasmática de 0.5 [169]. Dado que es un compuesto neutral lipofílico atraviesa las membranas, incluyendo la barrera hematoencefálica. Finalmente, la oxcarbazepina no auto induce su propio metabolismo [163].

En cuanto a su mecanismo de acción, mencionamos aquellos que son los mejor comprobados. Oxcarbazepina y MDH, limitan en forma los disparos o descargas repetitivas sostenidas de alta frecuencia, en inglés sustained high-frequency repetitive firing (SRF). Esto lo efectúan por bloqueó de las corrientes directa de sodio a través de su acción sobre los canales sódicos voltaje dependientes, lo que resulta en estabilización de las membranas hiperexcitables inhibiendo por tanto esos disparos y la propagación de impulsos sinápticos, un efecto idéntico al de carbamazepina y otros FACs que tienen esta acción: fenitoína sódica, lamotrigina, topiramato y como parte de los efectos anticonvulsivos del ácido valpróico [163, 170, 171]**.**

El MDH, reduce la transmisión sináptica glutamatérgica o sea la liberación de glutamato bloqueando los receptores NMDA, y también reduce la activación de corrientes de calcio de alto voltaje generadas en los canales tipo-N [163, 170]. Otro mecanismo de acción es el aumento de las corrientes hiperpolarizantes de potasio [163, 170].

Usos clínicos

La eficacia de oxcarbazepina ha sido tratada en tres estudios clase I, y uno clase II. Seguidamente hacemos un breve resumen de cada uno siguiendo el orden cronológico de las publicaciones. Agregamos un quinto estudio que dadas sus particularidades merece ser comentado.

I. Dam M y cols. [172], en un estudio multicéntrico a doble ciego, publicado en 1989, reclutaron 235 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, estos se randomizaron iniciando tratamiento con oxcarbazepina o carbamazepina. Después de una fase de trillado que duró entre 4 y 8 semanas, se pasó a la fase de individualización del medicamento y mantenimiento que duró 48 semanas. Los criterios de evaluación fueron: a) eficacia (frecuencia de crisis, registro EEG, y evaluación global. b) Varios (frecuencia cardíaca, presión arterial, y niveles de carbamazepina y 10,11-dihidro-10-hidroxicarbamazepina. Los resultados del estudio no mostraron diferencia en la frecuencia de crisis entre ambos FACs. Así también, no se encontró en ambos, correlación entre los efectos terapéuticos y los hallazgos en el EEG. Los efectos colaterales mostraron una diferencia muy mínima a favor de la oxcarbazepina (P = 0.04), sin embargo la tolerabilidad si fue mejor con oxcarbazepina. Los autores concluyeron en que oxcarbazepina era una alternativa a la carbamazepina, particularmente en pacientes que desarrollan efectos secundarios los cuales provocan un control pobre de las crisis convulsivas [172].

II. Guerreiro y cols. [173], en otro estudio doble ciego, randomizado, y de grupos paralelos, publicado en 1997,

compararon la eficacia de oxcarbazepina con fenitoína sódica, en niños y adolescentes con epilepsia recién diagnosticada fueran convulsiones parciales o generalizadas tónico-clónicas. Los pacientes reclutados fueron 193 entre 5 y 18 años. Posterior a la fase de apreciación e inclusión en el estudio, los pacientes fueron randomizados a oxcarbazepina o fenitoína sódica en una relación 1:1. La fase doble ciego se llevó a cabo en dos etapas flexibles. La primera duró cerca de 8 semanas, dentro de estas se llevó a cabo el proceso de inició y titulación de los FACs. La segunda etapa duró 48 semanas durante esta se individualizó el tratamiento y se continuó la fase de mantenimiento. Las dosis de oxcarbazepina fueron entre 100-1,350 mg/día y las de fenitoína sódica entre 100 y 400 mg/día. El análisis de eficacia no mostró diferencias significativas. En el grupo de oxcarbazepina 49 pacientes (61%) frente a 46 pacientes (60%), estuvieron libres de crisis durante la segunda etapa. En lo referente a la discontinuidad de la medicación un total de 24 pacientes del grupo de oxcarbazepina tuvo que suspenderla (2 por razones de tolerabilidad) frente a 34 de pacientes del grupo de la fenitoína sódica (14 por razones de tolerabilidad). Las reacciones adversas por las que los pacientes se retiraron del estudio no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, casi siempre fueron más altas en el grupo de fenitoína sódica que en el grupo oxcarbazepina. Finalmente el estudio concluye en que oxcarbazepina es un tratamiento de primera línea en niños y adolescentes con crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas, a lo que se suma las ventajas de la

tolerabilidad y por consiguiente adherencia al tratamiento [173].

III. Christie y cols. [174] publicaron, en 1997, en estudio doble ciego clínicamente controlado. En este estudio se comparó oxcarbazepina y valproato sódico (VPL), en adultos recién diagnosticados de epilepsia. Fueron reclutados 249 pacientes con crisis parciales o generalizadas tónico-clónicas. La edad incluyó pacientes entre 15 y 65 años. Posterior a la etapa de tamizaje o trillado fueron randomizados a oxcarbazepina o valproato sódico en una relación de 1:1. La fase doble ciego se dividió en dos etapas flexibles, la primera de inducción y titulación de dosis con duración de 8 semanas. La segunda con duración de 48 semanas fue de individualización y mantenimiento. La dosis de oxcarbazepina fue de 600 a 2,400 mg/día, la de valproato sódico 600 a 2,700 mg/día. Los tres primeros análisis fueron dedicados a investigar la eficacia, tolerabilidad y asociación entre los dos FACs. En el análisis de eficacia se tomó en cuenta a 212 pacientes quienes tuvieron al menos una convulsión durante la fase de mantenimiento. La diferencia entre ambos FAC no fue estadísticamente representativa. En cuanto al número de pacientes libres de crisis durante la fase de mantenimiento, se encontraron resultados similares, del grupo oxcarbazepina 60 pacientes (56.6%) frente a 57 pacientes (53.8%) del grupo del valproato de sodio. En cuanto a la falta de continuidad del tratamiento por reacciones adversas y al retiro prematuro por falta de tolerabilidad, también se encontraron resultados similares: 52 pacientes del grupo oxcarbazepina, prematu-

ramente 15, debido a la falta de tolerabilidad; 41 pacientes del grupo de valproato sódico, 10 debido a tolerabilidad. Los autores concluyeron en que oxcarbazepina es un FAC de primera línea, eficaz y seguro para el tratamiento en adultos. de crisis parciales o generalizadas tónico-clónicas con mayor tolerabilidad que valproato sódico [174].

IV. Bill PA y cols. [175] corrieron otro estudio publicado en 1997. Estudio doble ciego, randomizado, comparación de grupos paralelos. Investigan la utilidad de oxcarbazepina en crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas recién diagnosticadas en 287 adultos comparándola con fenitoína sódica. Posterior a la fase de evaluación e inclusión en el estudio se inició la fase de randomización asignándoles uno de los FAC. La fase doble ciego se efectuó en dos etapas. La primera de 8 semanas fue una etapa flexible de trillado, seguido de la fase de mantenimiento que duró 48 semanas. La dosis de oxcarbazepina fue entre 600 y 2,100 mg/día y la de fenitoína sódica entre 100 y 560mg/día. En los análisis de eficacia no se mostró diferencia entre ambos grupos. Del grupo de oxcarbazepina 70 pacientes (59.3%) del grupo de fenitoína sódica 69 (58.0%) estuvieron libres de convulsiones durante la fase de mantenimiento. En lo que respecta a la discontinuidad del tratamiento 56 fueron del grupo de oxcarbazepina (5 prematuramente por intolerabilidad) frente a 61 del grupo de fenitoína sódica 16 por motivos de tolerabilidad. Si bien la discontinuidad no mostró mayor diferencia, la tolerabilidad si, siendo mejor para oxcarbazepina. Los autores concluyen en que este FAC es de primera línea en el tratamiento de crisis parciales y

generalizadas tónico clónicas en el adulto, presentando un mejor grado de tolerabilidad con relación a fenitoína sódica [175].

V. Barcs y cols. [157] en un estudio publicado en 2000, un estudio multinacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, cuatro brazos, grupos paralelos. El propósito del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de oxcarbazepina en dosis de 600, 1200, y 2400 mg/día, como terapia adjunta en pacientes con epilepsia parcial no controlada. Determinando la relación entre el MHD y oxcarbazepina. Reclutaron 694 pacientes entre 15 y 65 años que padecían crisis parciales no controladas con o sin generalización secundaria. La primera variable fue la eficacia en la reducción de la frecuencia de convulsiones en 28 días, en comparación con la situación basal de cada paciente. La reducción media en la frecuencia de convulsiones fue de 26%, 40%, 50%, y 8% en pacientes que recibieron 600 mg, 1200 mg, 2400 mg o placebo respectivamente (todos p_0.0001). De los grupos de pacientes en 600, 1200, 2400 mg/día, 27%, 42% y 50% respectivamente tuvieron reducción de más del 50% de las crisis comparados con el 13% del grupo placebo (todos p<0.001). Por otra parte, los niveles de MHD altos estuvieron relacionados o asociados con el decremento en la frecuencia de las crisis (todos p_0.0001). Durante la fase doble ciego 84%, 90%, 98% y 76% de pacientes recibieron 600, 1200, 2400 mg/día o placebo, respectivamente, reportaron uno o más eventos adversos. Los más comunes se relacionaron con el sistema nervioso y digestivo. Finalmente, los autores concluyeron que oxcarbazepina fue segura y efectiva

como terapia adjunta en pacientes con crisis parciales no controladas. La efectividad tuvo una relación directa con la dosis, siendo mayor con dosis altas. Los efectos adversos se relacionaron con titulaciones rápidas.

Efectos adversos.

A pesar de que oxcarbazepina es generalmente bien tolerada, y mejor que otros FACs: fenitoína sódica, ácido valpróico, y aún la misma carbamazepina, presenta una serie de efectos colaterales que han sido reportados y bastante investigados [176, 177, 178]. Los efectos adversos o secundarios, son dosis dependientes, y obedecen generalmente a titulaciones apresuradas o a cantidades que el paciente no puede. De acuerdo con Patsalos y Bourgeois [163], los efectos se deben a un efecto excesivo de oxcarbazepina sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.

En diversos estudios en adultos [174, 175, 177, 178, 179], con monoterapia, un aproximado de 10% de pacientes presentaron reacciones adversas que ameritaron el retiro del fármaco, porcentaje que varía en el estudio Friis y cols. [180], que encontraron un 18%. Sin embargo las causas prácticamente fueron las mismas, estas fueron: rash (común), fatiga, psicosis postictal, ataxia, intento de suicidio, cefalea y mareos [174, 175, 177, 178, 179].

En adultos en monoterapia las reacciones secundarias más frecuentes son: somnolencia o sedación, cefalea, mareos, nausea, vómitos fatiga, alteraciones visuales, y diplopía, estas molestias obedecen en la mayoría de casos a la titulación

precipitada y no gradual de oxcarbazepina y son menos frecuentes en dosis de 300 mg/día y en un porcentaje muy alto en dosis de 2,400 mg/día [176].

Patsalos y Bourgeois [163] por su parte, reportan como reacciones adversas más comunes: somnolencia, mareos, cefalea, depresión, apatía, agitación, estado confusional, náuseas, vómitos, rash, alopecia, acné, fatiga y astenia.

En lo que respecta a las reacciones cutáneas, como el rash oxcarbazepina tiene un porcentaje de afección del 5% menor que carbamazepina [181], que oscila entre 10 y 15%. Mencionamos este punto debido que entre ambos FACs puede existir reacción cruzada, ya que un 25% de los que presentan rash a la carbamazepina lo presentan con oxcarbazepina. El estudio de Dam y cols. [161], demostró que el rash alérgico fue independiente de la dosis, y aún se presentó en casos de titulación baja. Estas reacciones son más comunes durante el primer mes de tratamiento. Los casos, raros por cierto, de reacciones dermatológicas graves: Stevens Johnson, epidermólisis tóxica necrotizante (síndrome de Lyell), y eritema multiforme se presentaron también en las primeras cinco semanas de tratamiento [163].

En el caso de la oxcarbazepina y la hiponatremia, es un efecto secundario mayor que se presenta con más frecuencia que con carbamazepina. De acuerdo con Friis y cols. [180], en su estudio retrospectivo de terapia con oxcarbazepina en una población de 947, se presentaron alteraciones en los niveles de sodio (no definidas) en 350 (23%), aunque en solamente 4 (0.4%) fue necesario retirar el medicamento debido a hiponatremia. Sin embargo, los resultados obtenidos por Wellington y Goa **[182]** de varios estudios revisados no llegan a conclusiones definitivas por ausencias de datos.

La hiponatremia clínicamente significativa; un nivel inferior a 125 mEq/L, ha sido observada en un 2.5% de los pacientes. Los síntomas agudos incluyen cefalea, náusea, vómitos, tremor, delirio, convulsiones y rigidez de descerebración. Los crónicos: anorexia, calambres, cambios de conducta, ataxia de marcha, náusea, vómitos y estupor. Esta complicación se incrementa con la edad. Se considera que obedece a una alteración en los túbulos renales o a un incremento en la respuesta a la hormona antidiurética circulante. Lo que si queda establecido es que el grado de hiponatremia se relaciona con la dosis de oxcarbazepina y por consiguiente el aumento de niveles de MHD, por lo que se hace necesario la titulación gradual y la medición de electrolitos [124, 124, 183, 184, 185, 186, 189].

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones multiorgánicas que exigen el retiro inmediato de oxcarbazepina. Efectos hematopoyéticos como agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia. Afección hepática y pancreática también ha sido reportada, de igual manera arritmias tales como bloqueo aurículo-ventricular [163].

Es importante para cerrar este punto de efectos adversos, recalcar la relación que tienen con la dosis, en particular en los adultos [157]. En el caso de los niños y adolescentes las reacciones secundarias se relacionan más cuando los niveles de MHD se encuentran en ~35 a -40 mg/L [190, 191].

Usos clínicos

Las indicaciones clínicas de oxcarbazepina y su utilidad en epilepsia está demostrada por los estudios de Guerreiro, Bill, Christie, Schachter, Barcs y Dam **[157, 161, 173, 174, 175]**, a los

que ya hemos hecho referencia. Oxcarbazepina está indicada para utilizarse en monoterapia o como terapia adjunta en el tratamiento de crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en niños y adultos con epilepsia.

Interacciones

En lo que respecta a las interacciones farmacocinéticas con otros FACs, la oxcarbazepina, presenta unas relaciones complejas, al no metabolizarse ni inducir el sistema enzimático P450, no altera a estos fármacos por esta vía. Por otra parte, en lo que respecta a la fijación a proteínas, la principal sustancia activa MHD lo hace en un 40%, por lo que tampoco parece ser la competencia por sitios de transporte el problema [165]. Sin embargo vale la pena revisar dos estudios el primero de McKee y cols. [192], doble ciego, controlado con placebo y con control de interacciones entre oxcarbazepina, carbamazepina, valproato de sodio y fenitoína sódica. En una de sus conclusiones, la novena, concluye en que oxcarbazepina puede emplearse en combinación con los fármacos anteriores sin mayores interacciones.

El segundo de Hossain y cols. [193], analiza los datos colectados de dos estudios clínicos; ambos estudios multicéntricos, doble ciego, control, con 138 pacientes reclutados, hombres y mujeres, entre 3 y 17 años el primero, con dosis de oxcarbazepina de acuerdo al peso, dosis de 30 a 46 mg/kg/día. El segundo con 519 pacientes hombres y mujeres, entre 15 y 65 tratados con tres dosis de oxcarbazepina 600 mg/día, 1,200 mg/día y 2,400 mg/día, más uno o dos FACs en sus dosis estables. Estos fueron 384 pacientes con carbamazepina, 153 con ácido valpróico, 125 con fenobarbi-

tal, 125 con fenitoína sódica, 59 con lamotrigina, 48 con vigabatrina y 44 con clobazam. De acuerdo a los autores, los datos de ambos estudios fueron consistentes. Los análisis mostraron que los niveles de MHD fueron significativamente reducidos por carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína sódica, mientras clobazam tuvo un efecto límite positivo sobre las concentraciones de MHD. A su vez la coadministración de oxcarbazepina en niños y adultos deprimió a su vez la concentración de carbamazepina en un 15%, e incrementó las de fenobarbital en un 14%. En adultos hubo incrementos en la fenitoína sódica alrededor de 40% con concentraciones de MDH sobre 43 µmol/L, sin embargo este incremento no lo consideraron conclusivo. Con relación al ácido valpróico, no se presentaron hallazgos relevantes. No reportaron datos con relación a lamotrigina. Sin embargo, este FAC si es afectado por oxcarbazepina reduciendo sus niveles [195]. Lamentablemente no hay una explicación satisfactoria para explicar estos efectos. Sin embargo, se concluye que la administración conjunta de oxcarbazepina con fenitoína sódica, fenobarbital, y lamotrigina tiene como recomendación el monitoreo de los niveles séricos. Vale la pena agregar que la relación con lamotrigina, la asociación no sólo afecta los niveles séricos sino aumenta los efectos secundarios de esta (cefalea, náuseas, somnolencia y cefalea [163].

Con relación a otros medicamentos, es importante considerar que cuando se asocia al carbonato de litio, en cuadros de enfermedad bipolar, aumenta el riesgo de neurotoxicidad de éste. Con relación a otros medicamentos, de manera particular señalamos el efecto de oxcarbazepina en los anticonceptivos y estos en el FAC. En el primer caso, los anticonceptivos decrecen los niveles plasmáticos de MHD al

aumentar su depuración. En el segundo caso, MHD, aumentar el metabolismo de los anticonceptivos disminuye su acción farmacológica. Verapamilo disminuye los niveles séricos de oxcarbazepina, a su vez, esta, disminuye los niveles de felodipino [196, 197].

Precauciones

En cuanto a oxcarbazepina en embarazo, no hay un conocimiento completo de la farmacocinética y el comportamiento de este FAC durante la gestación, hay varios estudios, excelentes acercamientos pero queda aún llegar a conclusiones definitivas. Recordemos el reciente estudio retrospectivo de Christensen, Saber y Sidenius [198] realizado en pacientes epilépticas antes del embarazo, durante el desarrollo del mismo y durante el postparto, de nueve mujeres reclutadas, siete estaban embarazadas. Se midió la concentración de MHD. Observando la declinación progresiva de este metabolito activo conforme evolucionaba el embarazo (análisis de variación, p _ 0.0016). Las concentraciones fueron medidas y calculadas por trimestre presentando los siguientes resultados: 72% (SD _ 13%) en el primer trimestre; 74% (SD _ 17%) en el segundo semestre; 64% (SD _ 6%) en el tercer trimestre, y después del embarazo y 108% (SD _ 18%) después del embarazo vs. la concentración previa antes del mismo. Los autores encontraron un aumento de la crisis convulsivas en estas pacientes, coincidiendo el agravamiento con el descenso de las concentraciones séricas [199, 200, 201, 202, 203].

Sobre la base anterior , vale la pena revisar la publicación de EURAP [159] (registro internacional de FACs y emba-

razo), para conocer mejor la cinética particular de oxcarbazepina durante el embarazo. En el estudio, se efectuó un análisis prospectivo de control y tratamiento de embarazadas con epilepsia, registrando 1,956 embarazos de 1,882 mujeres epilépticas. Reportando un 58.3% de los casos libres de convulsiones a lo largo del proceso gestacional. Lo interesante es revisar los datos del porcentaje que presentó crisis convulsivas: las que se les encontró localización relacionada con epilepsia (OR: 2.5; 1.7 a 3.9) y politerapia (OR 9.0; 5.6 a 4.8) y crisis tónico clónicas con monoterapia con oxcarbazepina (OR: 5.4;1.6 a 7.1). Los incrementos de dosis de los FACs están relacionados con la presencia de crisis (OR: 3.6; 2.8 a 4.7) y con monoterapia con lamotrigina (OR: 3.8; 2.1 a 6.9) o con oxcarbazepina (OR: 3.7:1.1 a 12.9). Obviamente estos últimos datos llamaron la atención y fueron atribuidos a la farmacocinética particular de estos dos FACs durante el embarazo.

Como antes mencionamos, la gestación es proceso complejo en el que se llevan a cabo cambios fisiológicos que alteran la dinámica farmacocinética de varios fármacos, entre estos los FACs. Los proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se alteran. Una de los efectos más directos son las alteraciones en la fijación proteica de estos medicamentos, al aumentar el desplazamiento aumenta la fracción libre de la droga lo que en situaciones normales provocaría incluso intoxicación, pero si a este desplazamiento y aumento de droga libre se agrega un metabolismo acelerado de la misma sustancia, el resultado será que los niveles caerán hasta concentraciones críticas que lejos de proteger incrementan el riesgo de convulsiones. El metabolito de oxcarbazepina, MHD (insistimos en recordar que es

la parte activa de este FAC) si bien tiene poca afinidad proteica (aproximadamente 40%), el incremento de su eliminación esta explicado en buena parte por la aceleración de su metabolismo debido al aumento de actividad de isoenzimas metabólicas [204].

En los estudios de Pennell [205] y dos años después el de Anderson [206], se demostró que la farmacocinética inducida por el embarazo es particularmente pronunciada para las drogas glucuronidadas. Por otra parte, los cambios en los procesos de eliminación varían sustancialmente de mujer a mujer particularmente en la actividad de las enzimas UGT.

En cuanto a efectos teratogénicos oxcarbazepina pertenece a la categoría C [81].

La conclusión anterior, hace que se tomen las guías de la AAN con respecto a los siguientes FACs: oxcarbazepina, lamotrigina, levetiracetam y fenitoína sódica, efectuando un control más cercano de las epilépticas embarazadas que los ingieren y monitorizando los niveles séricos de estos fármacos [207].

En cuanto a su administración, en niños debe iniciarse por peso corporal a razón de 8 a 10 mg/kg/día, dividido en dos dosis los incrementos se efectúan semanalmente utilizando la misma medida hasta alcanzar el efecto clínico [163, 167, 179, 192]. No está demás emplear este mismo esquema en adultos, aunque se puede iniciar con 300 mg/día, dividido en dos dosis, e incrementar semanalmente 150 mg hasta alcanzar el control clínico [151, 157, 160, 161, 163, 167, 169, 172, 173, 174, 175, 177, 180, 182, 192, 194].

Recomendaciones importantes, antes de iniciar el tratamiento son la medida de pruebas hepáticas, renales, hematológicas, concentración de sodio, y una evaluación del sistema cardiovascular que incluya un EKG, buscando algún tipo de arritmia. De igual manera, pacientes con insuficiencia renal, cardíaca congestiva o con trastornos de conducción cardíaca, deben ser controlados en forma especial [80, 82, 83, 84, 124, 152]. Ante lo anterior, el criterio de este autor es que lo mejor en estos casos es evitar el uso de oxcarbazepina.

Otro problema importante con oxcarbazepina que merece un considerarse, es el empeoramiento en las crisis y en el EEG que se ha reportado particularmente en niños. La lectura y análisis del estudio de Vendrame y cols. [208], entre otros, es recomendable para tener presente esta complicación. Si bien el empeoramiento de las crisis convulsivas al inicio del tratamiento es un efecto que pueden provocar los FACs [209]. Llama la atención que al igual que con carbamazepina [210] con oxcarbazepina es una probabilidad a tener presente. El estudio mencionado es retrospectivo realizado sobre una base de datos identificando a pacientes tratados con oxcarbazepina por tres años, se revisó la historia clínica, el examen neurológico y el EEG para identificar los niños que habían sufrido exacerbación de sus crisis. Registraron 290 pacientes, 12 con epilepsia recién diagnosticada, todos con examen neurológico y EEG normal. Estos tuvieron empeoramiento de sus crisis iniciales, nuevos tipos de crisis, y/o deterioro en el EEG, después de la introducción de oxcarbazepina. Las alteraciones electroencefalográficas se caracterizaron por nuevo inicio de actividad epileptiforme generalizada. Al sustituir la oxcarbazepina por otro FAC de amplio espectro, mejoraron las crisis y el EEG. Los autores concluyeron que oxcarbazepina agravó las crisis,

por lo que el seguimiento de los pacientes a los que se indicó este FAC, es obligado principalmente con EEG y más aún con poco control de las crisis.

La medición sérica de MHD es ideal, aunque en nuestro medio difícilmente se puede obtener. El nivel sérico terapéutico oscila entre 3 a 35 mg/L (12-137 µmol/L), el factor de conversión de mg/L a µmol/L es 3.96 o sea 1mg/L=3.96 µmol/L [80, 82, 83, 84, 124, 152].

Las presentaciones que se encuentran en nuestro medio son: tabletas de 300 y 600 mg, jarabe 5ml= 300mg [79, 128].

Lamotrigina

Es una feniltriazina, amiácido derivado terciario.

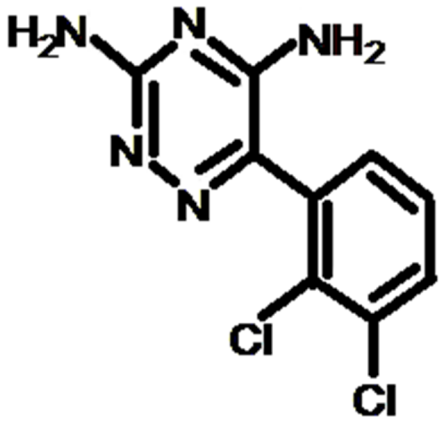


Figura 7. Lamotrigina: 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazino-3,5-diamina

Vale decir que es un medicamento bastante estudiado, por lo que se conoce con bastante certeza su farmacocinética, utilidad clínica, relaciones con otros FACS, y efectos secundarios.

Encontramos 11 estudios placebo, doble ciego, cruzado, y grupos paralelos. Desde el pequeño de Binnie y cols. [211], publicado en 1987, y que contó con 10 pacientes, al de Matsuo y cols. [212], publicado en 1993, que incluyó 213 pacientes. De estos seleccionamos

seis. Ya que varios tenían la misma metodología. Lamotrigina comparada con placebo, Lamotrigina en pacientes que tomaban FACs comparada con placebo.

Siguiendo el orden cronológico que acostumbramos a hacer y citando los más importantes, tomamos en primer lugar el estudio preliminar de Binnie y cols. [207], publicado en 1987. Incluyó 10 pacientes con crisis parciales resistentes a otros FACs. Los resultados fueron muy buenos, ya que las crisis decrecieron, comparado con el placebo. 6 pacientes notaron un 50% de reducción de sus ataques, un paciente estuvo libre de crisis después de siete días de tratamiento.

El estudio de Jawad y cols. [213], publicado en 1989. Reclutó 21 pacientes y se dedicó a evaluar el efecto de mantenimiento de los niveles de lamotrigina entre 1.5 and 2 mg/L. Los resultados mostraron una significativa reducción en las crisis diarias en 12 semanas de terapia, 2/3 de los pacientes tenían crisis en más de la mitad. Un 75% de los pacientes con crisis parciales respondieron mejor a lamotrigina, comparado con un 44% con generalización secundaria.

En el segundo estudio de Binnie y cols. [214], publicado en 1989, estudiaron 40 pacientes en los que se agregó lamotrigina a la terapia anticonvulsiva que tenían. En 7 pacientes la dosis de lamotrigina fue reducida principalmente por cefalea y mareos, 12 pacientes redujeron sus crisis en un 50% con lamotrigina comparada con placebo, 22 pacientes con crisis parciales notaron un mejoramiento en sus crisis. En dos pacientes la mejora excedió el 50%

El estudio de Sander y cols. [215], publicado en 1990. Fue el menos concluyente. Incluyó pacientes con crisis parciales con generalización secundaria, los cuales tuvieron disminución de sus crisis. Las crisis parciales no fueron afectadas.

La tolerabilidad no fue problema, se presentó igual número de efectos adversos con lamotrigina y con placebo. Una eficacia modesta se encontró en la combinación, severidad de crisis y bajas dosis.

Loiseu y cols. [216], publicaron su estudio en 1990. En este encontraron que en 8 semanas de tratamiento, 15 de 23 pacientes reportaron una reducción en el total de crisis mientras tomaron lamotrigina comparado con placebo, 40% con crisis parciales, redujeron la frecuencia de sus crisis, 8 en más del 50%.

En el estudio de Matsuo y cols. [208], publicado en 1993, se estudiaron 216 pacientes en un período de tratamiento de 6 meses. Igual número fue randomizado con dosis de 300 a 500 mg/día. El estudio evaluó lamotrigina vs. placebo. La eficacia, fue mayor en el brazo con lamotrigina en 500 mg/día, con una media de reducción de la frecuencia de crisis del 36%. De los que tomaron placebo 8% tuvieron una reducción en la frecuencia de las crisis. Los que tomaron 200 mg/día de lamotrigina tuvieron un 20% de reducción. Un tercio de los que tomaron 500 mg/día de lamotrigina experimentaron ≥ 50% de reducción en el número de crisis, y ¼ de esos pacientes tuvo una reducción similar día/crisis. La frecuencia de crisis parciales fue significativamente reducida comprada con la condición de base tomando lamotrigina en dosis de 500 mg/día, 30 pacientes fueron retirados del estudio por eventos adversos, todos del brazo de 500 mg/día.

Puede deducirse que los estudios son sencillos, los criterios de inclusión pocos y muy simples, las variables generales,

no compararon interacciones y eficacias sobre la base de niveles séricos. Esta tendencia ha aumentado y la cantidad de estudios sigue en aumento.

Schapel y cols. [217], en su estudio publicado en 1993, de 12 semanas de duración, que completaron 41 pacientes sometidos a un estudio doble ciego. El estudio evaluó lamotrigina sola o adjunta a otros anticonvulsivos contra placebo. A los pacientes que tomaban otros FACs, se les agregó lamotrigina 300 mg/día, los que tomaban ácido valpróico tomaron solo 150mg/día de lamotrigina. De acuerdo a los resultados, 26 pacientes reportaron una disminución de las crisis, pero más del 50% las redujeron en igual porcentaje. Del 20 al 47% de los paciente que tenían crisis parciales y secundariamente generalizadas, redujeron el número de crisis, en más del 50%, comparado con 16% del grupo placebo. Aunque la disminución en las crisis secundariamente generalizadas no alcanzó significancia estadística.

De los dos estudios en niños con crisis parciales, placebo-control, tomamos el de Schlumberger y cols. [218]. En este, se incluyeron 120 niños, 63% con habilidades alteradas, la edad de inclusión fue entre 3 meses y 3 años. 60 pacientes participaron en un doble ciego simple, recibiendo placebo por un mes antes de iniciar lamotrigina, esta se inició a razón de 0.5 a 2 mg/kg/día acordando que los que tomaban otros FACS, se les adecuó la dosis de lamotrigina, la dosis fue doblada el segundo mes y triplicada en el tercero, con incrementos de dosis si el caso lo ameritaba. De los 60 niños en quienes se evaluó la eficacia, 23 participaron en un estudio farmacocinético y 37 recibieron lamotrigina, entrando en un brazo doble ciego. Con relación a la mejoría, 13 pa-

cientes con epilepsia generalizada llegaron en 6 meses a estar libres de crisis. El tratamiento pudo pasarse a la monoterapia en 12 niños con epilepsia generalizada, 10 permanecieron libres de crisis. El mejor resultado fue obtenido en 9 niños con epilepsia de ausencia, de quienes 3 llegaron a estar libres de crisis cuatro tuvieron ≥ 50% de mejoría y ninguno empeoró. 10 pacientes con síndrome de Lennox –Gastaut presentaron los siguientes resultados 3 pacientes libres de crisis, e tuvieron > 50% de mejora y ningún empeoramiento.

Los efectos adversos que presentaron, teóricamente son debidos a una excesiva acción sobre los canales de Na+ dependientes de voltaje. O por reacciones de idiosincrasia [219, 220].

Los efectos adversos comunes son: rash benigno en un 10% de pacientes, diplopía, mareos, ataxia, cefalea, tremor, astenia, ansiedad, adormecimiento, insomnio, náusea, vómitos y diarrea [215, 216].

Los efectos serios que pueden poner en peligro la vida incluyen: Rash serios, incluyendo síndrome de Stevens Johnson y epidermólisis tóxica necrotizante o síndrome de Lyell, reacciones que pueden ocurrir en las primeras semanas de tratamiento. El rash es mayor en los niños que ingieren ácido valpróico. El rash también puede ocurrir como parte de un síndrome hipersensitivo asociado a fiebre, linfoadenopatía, edema facial, y anormalidades hematológicas, hepáticas y renales. lamotrigina puede producir trastornos de la conducción cardíaca, provocar arritmias y muerte súbita inexplicada. Puede exacerbar la enfermedad de Parkinson, y general coreoatetosis [215, 216]

La administración de lamotrigina, es un proceso complejo, que estrictamente debe de ser gradual, ya que de esta forma se pueden reducir los riesgos de rash cutáneos y otros efectos secundarios. Las pautas indicadas deben seguirse a cabalidad. La dosis en niños es de 2 a 10 mg/kg, iniciando el tratamiento con un cuarto de la dosis e incrementándolo cada 10 o 15 días, progresivamente, hasta alcanzar el control de las crisis. El mismo esquema puede utilizarse en el adulto. Hay presentaciones o cajas de inicio, en las que están cuatro semanas de tratamiento de 25, 50, 75 y 100 mg/día, y una segunda 125, 150, 175, 200 mg/día en dosis divididas, y un tercero, de 225, 250, 275, y 300 mg, pueden llegarse a dosis mayores siempre que el paciente lo amerite [215, 216].

En cuanto a las interacciones con otros FACs, encontramos que la carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína sódica, y fenobarbital, aumentan el aclaramiento o eliminación de lamotrigina deprimiendo sus niveles plasmáticos. Por parte, el ácido valpróico al disminuir el aclaramiento de lamotrigina y por otra parte lo incrementa. Lamotrigina deprime los niveles de clonacepam y también los de valproato sódico, por lo que la relación con este último FAC es bastante compleja e incierta a lo que se asocia el incremento de efectos secundarios [216, 221].

Otros medicamentos se ven afectados por lamotrigina. Los anticonceptivos incrementan el aclaramiento de lamotrigina, disminuyendo sus concentraciones séricas. Sertralina, las aumenta [222]. Acetominofen, olanzapina, rifampicina y ritovir deprimen los niveles plasmáticos de lamotrigina. Cuando se asocia a carbamazepina el paciente tiene más

riesgo de efectos neurotóxicos: mareos, cefalea, visión borrosa, diplopía, ataxia. Con oxcarbazepina se producen iguales efectos. lamotrigina afecta los niveles de progesterona y de los anticonceptivos que la tienen [216, 218].

El comportamiento de lamotrigina en el embarazo, es sumamente complejo, el medicamento desciende dramáticamente a lo largo del embarazo, elevando el riesgo de crisis convulsivas. Como en nuestro medio no existen aún niveles séricos para medir este fármaco, puede utilizarse el esquema de Ann Saber.

En cuanto a la leche materna, las concentraciones son de 40 a 80% de las plasmáticas. Se excreta en un 40 a 80% en la leche materna. Está catalogado como un fármaco tipo C en el embarazo, aunque los estudios colocan sus efectos teratogénicos en un nivel inferior con relación a otros FACS [215, 216].

Lamotrigina es un anticonvulsivo de amplio espectro. Está indicada en monoterapia para el tratamiento de crisis parciales. Generalizadas tónico clónicas, síndrome de Lennox-Gastaut. Se ha encontrado un sinergismo con el ácido valpróico bastante efectivo, siempre y cuando se controle la dosis de lamotrigina. Fuera de las indicaciones anticonvulsivas y epilepsias, el medicamento se utiliza en la enfermedad bipolar como estabilizador del estado de ánimo [150, 216].

Las presentaciones, se encuentran en tabletas de 25, 50, 100 mg. Si lamotrigina se combina con ácido valpróico, hay que tener presente que éste inhibe el metabolismo de lamotrigina por lo que aumenta sus niveles séricos a dosis tóxicas. Se recomienda disminuir la dosis a 200 o 100 mg/día o mejor dicho reducirla en un 50%. Los niveles séricos óptimos oscilan entre 3 a 15 mg/mL (12-58 µmol/L). El factor de

conversión de mg/L a µmol/L es de 3.90 (1 mg/L=3.90 µmol/L [216].

Lamotrigina tiene excreción renal por lo que debe de considerarse antes de su administración si hay algún grado de insuficiencia renal. Adaptar la dosis, y controlar la dosificación debe incrementarse si el paciente está bajo tratamiento de hemodiálisis debe de aumentarse la dosis [216].

Lacosamida

Lacosamida (LCM) es un enantiómero, pertenece a la clase de aminoácidos funcionales, su fórmula química es $C_{13}H_{18}N_20_3$ [223].

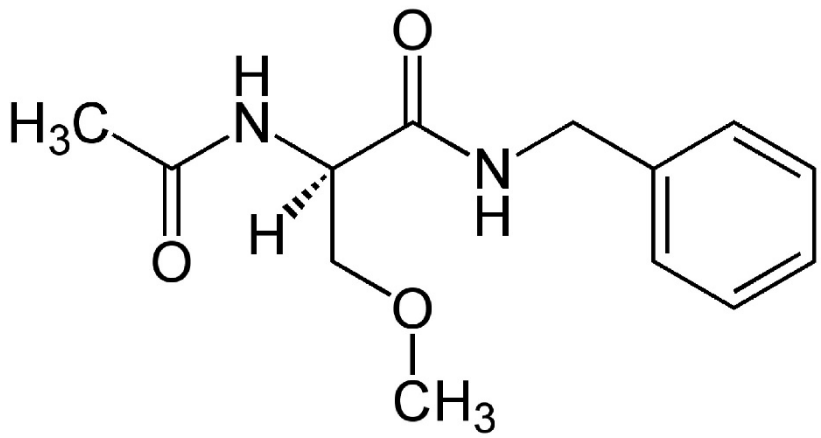


Figura 8. Lacosamida. R-enantiómero de 2-acetoamido-N-benzyl3- methoxypropionamida ($C_{13}H_{18}N_2O_3$)

Los principales mecanismos de acción de este FAC han sido investigados y publicados por Errigton y cols. [207, 208] Utilizando modelos animales se han descubierto que este FAC tiene un mecanismo de acción dual. Protegiendo al grupo

estudiado de crisis audiógenas convulsivas del ratón, electroshock máximo, y convulsiones inducidas por *N*-methyl-D-aspartato [207, 224].

Como dijimos, lacosamida tiene dos mecanismos de acción, detectados hasta el momento. El primero es el aumento selectivo de la inactivación lenta de los canales de sodio voltaje dependientes. Es un proceso endógeno por medio del cual neuronas reducen su heperactividad ectópica siendo por lo tanto, un mecanismo, efectivo, selectivo, que disminuye la hiperactividad ictal sin decremento de otras funciones cognitivas y conductuales [207, 208, 225].

Esta característica y especificidad de acción la hace distinta de la fenitoína sódica, carbamazepina, oxcarbazepina, y lamotrigina; FACs que actúan también en los canales de sodio. La inactivación lenta de la curva de voltaje que cambia en dirección hiperpolarizante y promueve significativamente el cambio de canales a un estado de inactivación sin alterar su recuperación [207].

El segundo mecanismo es producto de la interacción de lacosamida con la respuesta de la proteína 2 mediadora de colapsina (CRMP-2). Derivado de un factor neurotrófico y neurotrofina-3, estos activan una cascada de transducción que incrementa CRMP-2, esto se traduce en aumentos en la gemación (sprouting) y crecimiento axonal. Recuérdese la importancia que ambos factores tienen en la enfermedad epiléptica crónica. Lacosamida inhibe CRMP-2, lo que potencialmente inhibiría el desarrollo del sprouting y de crecimiento axónico [209].

Lacosamida ha sido estudiada en dos situaciones concretas, la primera es en adultos con convulsiones parciales y como coadyudante o fármaco combinado con otros. El segundo

en neuropatía diabética dolorosa (dolor neuropático). Tratamos la primera que es la importante para nosotros.

Hay tres estudios randomizados, en pacientes con epilepsia parcial compleja, en los que lacosamida fue utilizada como terapia adjunta. Los tres utilizaron randomización, con grupos paralelos doble ciego designando 12 semanas de escalamiento o titulación de dosis, iniciando con 100 mg/día e incrementando igual cantidad por 12 semanas llegando a la fase de mantenimiento. Dos de estos estudios fueron conducidos por el equipo de Ben-Menachem y cols. [220, 221]. Estudio multicéntrico, internacional, doble-ciego, control-placebo, randomizado, dosis-respuesta. Fueron reclutados 418 pacientes con epilepsia parcial refractaria. Comparada con placebo mostró una eficacia significativa en dosis de 400 a 600mg/día, con reducción de la frecuencia media de crisis en un 40%. Un 49% de pacientes mostraron reducción de las crisis en un 50%. Los efectos secundarios se relacionaron con la dosis, fueron mayores con 600mg/día. Estos fueron: nausea, cefalea, ataxia, fatiga y diplopía (similar a otros FACs), Los efectos adversos más serios, fueron: exacerbación de convulsiones, vértigo severo e intolerable y ganancia de peso importante, estos, desaparecieron al retirar el medicamento.

En cuanto a los estudios sobre el rango de dosis efectiva, básicos para un fármaco que se está introduciendo para ser utilizado en otras alternativas, El estudio eje, es el de Chung y cols, citado por Ronsefel y cols. [222]. Encontraron que la dosis consistente para la reducción de crisis oscila entre 400 a 600 mg/día. En dosis de 400 mg/día, fue agregada a otros FACs, en 466 pacientes con epilepsia intratable en fase II y III doble ciego, control-placebo, analizando la eficacia. Las

combinaciones fueron las siguientes: carbamazepina 33%, levetiracetam 30%, ácido valpróico 23% topiramato 23%, y oxcarbazepina 17%, La dosis de lacosamida fue comparada con 18.4% de pacientes con placebo [223].

La farmacocinética de lacosamida muestra que tiene una rápida absorción, su metabolismo se lleva a cabo en las vías enzimáticas del citocromo P450. Un 20% es metabolizado vía CYP2C19. La biodisponibilidad es de 100%, con un pico plasmático entre 30 y 4 horas. No es afectada por los alimentos. Con dosis escalonadas iniciadas con 50 mg/día, en incrementos semanales con igual cantidad, se alcanza una cinética linear. Tiene un volumen de distribución de 40 a 60 L (0.5 a 08 L/kg). Su fijación a las proteínas es muy baja, menos del 15%. No se tienen datos exactos sobre su cinética a través de la placenta y en la leche materna [224, 225].

En cuanto a su excreción, lacosamida se elimina sin cambios en la orina. Un 30% es metabolizado por desmetilación a un metabolito inactivo O-desmetil, excretado en la orina, Una fracción polar (~20%) es también excretada por la orina, después de la administración intravenosa.

Los estudios farmacocinéticos demuestran que su vida media es de 13 horas, la administración debe de ser de dos dosis al día. Su metabolismo provoca interacciones con otros FACs en particular los que utilizan la misma vía de metabolismo. Con carbamazepina y fenitoína sódica producen una disminución en el 20% de la concentración plasmática, siendo mayor con el fenobarbital 30%. [215, 221].

A los efectos adversos más comunes, ya descritos en los estudios de Ben-Menachem, debe agregarse el prurito y la depresión. Dado que provoca prolongación del intervalo P-R, en pacientes con bloqueo atrioventricular de II y III grado,

se corre el riesgo de insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio. En ancianos, por lo tanto debe de evitarse la combinación con carbamazepina, lamotrigina y pregabalina, que aumentan este riesgo [216].

En cuanto a su metabolismo en el embarazo y su efecto teratogénico, no hay aún datos concluyentes. Sin embargo está catalogado con riesgo teratogénico C [216].

Sus indicación aprobada hasta el momento es como tratamiento adjunto en crisis parciales en mayores de 16 años [216]. Su uso en monoterapia está aún por validarse.

Sus presentaciones galénicas son las siguientes: tabletas de 50, 100, 150 y 200mg, jarabe con sabor a fresa de 200 y 465mL, 15mg/mL. Solución vial de 20mL, 10mg/mL[216]

Hay interesantes estudios de LCM en "status epiléptico".

Es un FAC muy poco conocido en nuestro medio.

Referencias

[1] Señalización Neuronal: Canales y transportadores. En: *Neurociencia* 3ª ed. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamntia AS, McNamara JO, Williams SM, eds. Madrid: Editorial Médica Panamericana. S. A.; 2008: 75-98.

[2] Kandel ER, Schwartz JH & Jessell TM. Principios de Ciencia Neural. Norwal. Conneteicut: 1991: 105-118.

[3] Brown PB. Base electroquímica de la integración neuronal. En: *Principios de Neurociencia.* 2ª. Ed, Madrid, Elsevier; 2007: 38-52.

[4] Kandel ER, Shwartz JH & Jessell TM. Neurociencia y conducta. Trad. De: Essential of Neural Science and Behaviour. 1a Reimpr. 1998. Madrid: Prentice Hall: 1997: 123-144.

[5] Guyton AC, Hall JE. Fisiología Médica. 11 Ed., Elsevier: Madrid; 2006: 57-61.

[6] Catterall W. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltaje-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26: 13-25.

[7] Bean B. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 451-465.

[8] Mantegazza M, Curia G, Biagni G, Ragsdake DS & Acoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic target in epilepsy and other neurological disorder. *Lancet Neurol* 2010; 9: 413-424.

[9] Mantegazza M & Caterrall WA. Voltage-Gated Na^+ Channels. Structure, Function and Pathophysiology. In: Jasper´s Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4 Ed., Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV eds., New York: Oxford University Press.

[10] Ragasdale DS & Avoli M. Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998; 26(1): 16-28.

[11] Eisenberg D. The discovery of the α-helix and β-sheet, the principal structural features of proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* USA 2003; **100**: 11207-11210.

[12] Rogawski MA. General Principles: Principles of antiepileptic drug action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, Eds. Antiepileptic drugs. 5nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002: 3-22.

[13] Patino GA & Isom LL. Electrophysiology and beyond: Multiple roles of Na^+ channel β subunits in development and disease. *Neurosci Lett.* 2010; 486(2): 53ss

[14] Kazarinova-Noyes K, Malhotra JD, McEwen DP, et al. Contactin associates with Na^+ channels and increases their functional expression. *J Neurosci.* 2001; 21: 7517-7525.

[15] Aman TK, Grieco-Calub TM, Chen C, Rusconi R, Slat EA & Isom LL. Regulation of persistent Na^+ current by interactions between beta subunits of voltage-gated Na^+ channels. *J Neurosci.* 2009; 29: 2027-2042.

[16] Aronica E, Troost D, Rozemuller AJ, et al. Expression and regulation of voltage-gated sodium channel beta1 subunit protein in human gliosis-associated pathologies. *Acta Neuropathol.* 2003; 105: 515-523.

[17] Chen C, Bharucha V, Chen Y, et al. Reduced sodium cannel density, altered voltaje dependence of inactivation, and increased susceptibility to seizures in mice lacking sodium channel beta 2-subunit. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(26): 17072-17077.

[18] Levitan IB. Signaling protein complexes associated with neuronal ion channels. *Nat Neurosciences.* 2006; 9: 305-310.

[19] Albers RW. Membrane Proteins. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28193

[20] Isom LL, Ragsdale DS, De Jong KS, et al. Structure and function of the beta 2 subunit of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CCAM motif. *Cell.* 1995; 83: 433-442.

[21] Davis TH, Chen C & Isom LL. Sodium channel beta1 subunits promote neurite outgrow in cerebellar granule neurons. *J Biol Chem.* 2004; 279: 51424-51432.

[22] Brackenbury WJ, Davis TH, Chen C, et al. Voltage-gated Na^+ channel beta1 subunit-mediated neurite outgrowth requires Fyn kinase and contributes to postnatal CNS development in vivo. *J Neurosci.* 2008; 28: 3246-3256.

[23] Kaplan MR, Cho MH, Ullian EM, Isom LL, Levinson SR & Barres BA. Differential control of clustering of the sodium channels Na(v)1.2 and Na(v)1.6 at developing CNS nodes of Ranvier. *Neuron.* 2001; 30: 105-119.
[24] Kazarinova-Noyes K & Shrager P. Molecular constituents of the node of Ranvier. *Mol Neurobiol.* 2002; 26: 167-182.
[25] Goldin AL, Berchi RI, Caldwell JH, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron.* 200; 28(2): 365-368.
[26] Vachder H, Mohapatra DP & Trimmer JS. Localization and targeting of voltaje-dependent ion channels in mammalian central neurons. *Physiol Rev.* 2008; 88: 1407-1447.
[27] Rasbanda MN. The axón initial segment and the maintenance of neuronal polarity. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11: 552-562.
[28] Yu FH, Mantegazza H, Morita N, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci.* 2006; 9: 1142-1149.
[29] Kohling R. Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia.* 2002; 43: 1278-1295.
[30] McCormick DA & Contreras D. On the celular and network bases of epileptic seizures. *Ann Rev Physiol.* 2001; 63: 815-846.
[31] Stafstrom CE. Persistent sodium current and its role in epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2007; 7(1): 15-22.
[32] Steinhäuser C & Seifert G. Glial membrane channels and receptors in epilepsy: impact for generation and spread of seizure activity. *Eur J Pharmacol* 2002; 447: 227-237.
[33] Crill WE. Persistent sodium current in mamaliam central neurons. *Annu Rev Phisiol.* 1996; 58: 349-62.
[34] Blumenfeld H, Lampert A, Klein JP, et al. Role of hipocampal sodium channel $N_{AV}1.6$ in kindling epileptogenesis. *Epilepsia.* 2009;50:44-55.
[35] Haug K, Sander T, Hallmann K, et al. The voltage-gated sodium channel beta2-subunit gene and idiopathic generalized epilepsy. *Neuroreport.* 2000; 11: 2687-2689.
[36] Whitaker WR, Faul RL, Dragunow M, Mee EW, Emson PC & Clare JJ. Changes in the mRNAs encoding voltage-gated sodium channels types II and III in human epileptic hippocampus. *Neuroscience.* 2001; 106: 275-285.
[37] Chen YH, Dale TJ, Romanos MA, Whitaker WR, Xie XM & Clare JJ. Cloning, distribution and functional analysis of the

type III sodium channel from human brain. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(12): 4281-4289.

[38] Holland KD, Kearney JA, Glauser TA, et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett.* 2008; 433(1): 65-70.

[39] Agrawal N, Alonso A & Ragsdale DS. Increased persistent sodium currents in rat enthorrinal cortex layer V neurons in post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 44: 1601-1604.

[40] Cantrell AR & Catteral WA. Neuromodulation of Na^+ channels: an unexpected form of cellular plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 397-407.

[41] Fleidervish IA, Libman L, Katz E & Gutnick MJ. Endogenous polyamines regulate cortical neuronal excitability by blocking voltage-gated Na^+ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 18994-18999.

[42] Mantegazza M, Yu FH, Powell AJ, Clare JJ, Catterall WA & Scheuer T. Molecular determinants for modulation of persistent sodium current by G-protein βγ Subunits. *J Neursci* 2005; 25 (13): 3341-3349.

[43] Kuo CC. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neurona Na^+ channels. *Mol Phamarcol.* 1998; 65: 712-721

[44] Kuo CC, Chen RS. Carbamazepine inhibition of neural Na^+ currents:quantitative distinction from phenytoin and possible therapeutic implications. *Molecular Pharmacology* 1997; 51: 1077-1083.

[45] Schmutz M, Burger F, Gentsch C, mClEAN mj, Olpe HR. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 5): S47-S50.

[46] Kuo CC & Lu L. Characterization of lamotrigine inhibition of Na^+ channels in rat hippocamapal neurons. *Br J Phamacol* 1997; 121: 1231-1238.

[47] Doty P, Rudd D, Store T & Thomas D. Lacosamide. *Neurother* 2007; 4: 145-148.

[48] McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse

central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986; 238: 727–738.

[49] White SH. Topiramate: Mechanisms of Action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 719-723.

[50] Macdonald RL. Zonizamida: Mechanism of Action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 867-884.

[51] Taglialetela M, Ongini E, Brown AM, Di Renzo G & Annunziato L. Felbamate inhibits cloned voltage-dependent Na^+ channels from human and rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 316: 373-377.

[52] Segal M & Douglas AF. Late sodium channels opening underlyng epileptiform activity are preferentially disminished by the anticonvulsant phenytoin. *J Neurophisiol* 1997; 77: 3021-3034

[53] Chao TI, Alzheimer C. Effects of phenytoin on the persistent Na^+ current of the mammalian CNS neurons. *Neuroreport* 1995; 6: 1778-1780

[54] Lampl I, Schwindt P & Crill W. Reduction of cortical pyramidal neuron excitability by the action of phenytoin on persistent Na^+ current. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 284: 228-237.

[55] Kuo CC & Bean BP. Slow binding of phenytoin to inactivated sodium channels in rat hippocampal neurons. *Mol Pharmacol.* 1994; 46(4): 716-725.

[56] Kuo CC. A Common Anticonvulsant Binding Site for Phenytoin, Carbamazepine, and Lamotrigine in Neuronal Na^+ Channels. *Mol Pharmacol.* 1998; 54: 712-712.

[57] Vedentham V & Cannon S. Slow inactivation does not affect movement of the fast inactivation gate in voltage-gated Na^+ channels. *J Gen Physiol.* 1998; 111: 83-93.

[58] Taylor CP. Na^+ currents that fail to inactivate. *Trends Neurosci* 1993; 16: 455-460.

[59] Lipkind M & Fozzard HA. Molecular model of anticonvulsivant drug binding to the voltage-gated sodium channel inner pore. *Mol Pharmacol.* 2010; 78: 613-618.

[60] Yarov-Yarovoy V, Brown J, Sharp EM, Clare JJ, Scheuer T & Catterall WA. Molecular determinants of voltaje-dependent gating and binding of pore-blocking drugs in transmembrane segment III S6 of the $Na^{(+)}$ channel alpha subunit. *J Biol Chem.* 2001; 276(1): 20-27.

[61] McPhee JC, Ragsdale DS & Schürer T. A critical role for transmembrane segment IVS6 of the sodium cannel alpha subunit in fast inactivation. *J Biol Chem.* 1995; 270: 1205-1230.

[62] Litter M. Anticonvulsivantes y Relajantes Musculares Centrales, en: *Farmacología Experimental y Clínica*, 4ª ed, 3ª reimpresión. Buenos Aires: El Ateneo; 1973: 314-321.

[63] Woodbury DM. Phenytoin: Mechanims of action. In: Woodbury DM, Penry JK, Pippengert CE, eds. *Antiepileptic drugs*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1982: 269-282.

[64] DeLorenzo RJ, Sun DA. Phenitoyn and Other Hydantoins. Mechanisms of action. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5th, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 551-564.

[65] Battino D, Binelli S, Bossi L, et al. Changes in primidone/phenobarbitone ratio during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(3): 252-260.

[66] Browne RT & LeDuc B. Phenytoin: Chemistry and Biotransformation. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 565-581.

[67] Fuerst RH, Graves NM, Leppik IE, Brundage RC, Holmes GB & Remmel RP. Felbamate increase phenytoin but decreases carbamazepine concentrations. *Epilepsia* 1988; 29: 488-491.

[68] Martz F, Failinger C III & Blake DA. Phenitoyn teratogenesis: correlation between embryophatic effect and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 231-239.

[69] Lum JT & Wells PG. Pharmacological studies on the potentiation of phenytoin teratogenicity by acetaminophen. *Teratology* 1986; 33(1): 53-72.

[70] Kerrick JM, Wolf DL & Graves NM. Predicting unbound phenytoin concentrations in patients receiving valproic acid: a comparison of two prediction methods. *Ann Pharmacother.* 1995; 29(5): 470-474.

[71] Regueneau-Majlessi I, Bajpai M & Levy RH. Interactions with Other Drugs. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 581-590

[72] Bruni J. Phenytoin: Adverse Effect. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 605-610.

[73] Howrie DL & Crumrine PK. Phenytoin-induced movement disorder associated with intravenous administration for status epilepticus. *Clin Pediatr* 1985; 24: 467-469.

[74] Leeder JS, Mechanisms of idiosyncratic hypersensivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998; 39(suppl 7): S8-S16.

[75] Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, Buchsbaum R, Resor SR Jr & Bazil CW. Cross-sensivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008; 71(19): 1527-1534.

[76] Schlienger RG & Shear NH. Antiepileptic drug hypersensivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 7): S3-S7.

[77] Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han-Chinese. *Epilepsia* 2007; 48(5): 1015-1018.

[78] Chadwik D, Shaw M, Foy P, Rawlins MD & Turnbull DM. Serum anticonvulsant concentrations and the risk of dug induced skin eruptions. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 1984; 47(6): 642-644.

[79] Bruni J. Phenytoin: Toxicity. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic Drugs*, New York: Raven Press; 1995: 345-350.

[80] Carballo R & Fejerman N. Fármacos Antiepilépticos. En: *Tratamiento de las Epilpesias*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009: 21-144.

[81] McKenney J, Petrizzi K, Briggs G & Wright JT Jr. The effect of low-dose phenytoin on high-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacotherapy* 1992; 12(3): 183-188.

[82] Hagedüs A, Hansen J, Lühdorf K, Perrild H, Feldt-Rasmussen U & Kampmann JP. Increased frequency of goiter in epileptic patients on long term phenytoin or carbamacepine treatment. *Clin Endocrinol* 1985; 23(4): 423-429.

[83] Ishizaka A, Nakiniski M, Kasahara, Mizutani K, Sakiyama Y & Matsumoto S. Phenytoin-induced IgG2 and IgG4 deficiences in a patient with epilepsy. *Acta Pedriatr* 1992; 81(8): 646-648.

[84] Matsson RH. Parenteral antiepileptic/anticonvulsant drugs. *Neurology* 1996; 46(6 Supl 1): S8-S13.

[85] Earnest MP, Marx JA & Drury LR. Complication of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. Recommendations for usage. *JAMA* 1983; 249(6): 762-765.

[86] Carducci B, Hedges JR, Beal JC, Levy RC & Martin M. Emergency phenytoin loading by constant intravenous infusion. *Ann Emerg Med*. 1984; 13(11): 1027-1059.

[87] Donovan P & Cline D. Phenytoin administration by contrast intravenous infusión: selective rates of administration. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 139-142.

[88] Chen JWY & Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246-256.

[89] Richard MO, Chiron C, d'Athis P, et al. Phenytoin monitoring in status epilepticus in infants and children. *Epilespia* 1993; 34(1): 144-150.

[90] Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO & Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988; 38, 202–207.

[91] Alldrege BK. Treatment of Status Epilepticus. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 159-168.

[92] Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR & Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007; 16(6), 527–532.

[93] Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol. Scand*. 2008; 118(5), 296–300.

[94] Tozer TN, Winter ME & Phenytoin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. 1992. *Applied Pharmacokinetics Principles of Therapeutic Drug Monitoring*., 3rd ed. Vancouver, Washington: Applied Therapeutics Inc.; 1992; 25.1-25.44.

[95] Wilder B J, Bruni J. Phenitoyn: Clinical efficacy and Use in Epilepetic Epilepsy. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5th, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 591-596.

[96] Hays DP, Primack WA & Abroms IF. Phenytoin clearance by continuous ambulatory peritoneal dyalisis. *Drug Intelligent Clinical Pharmacology* 1985; 19(6): 429-431.

[97] Lau A & Kronofol N. Effectof continuous hemofiltration of phenytoin elimination . *Ther Drug Monitoring*. 1994; 16: 53-57.

[98] Medina Malo C. Manejo farmacológico del paciente con epilepsia. En: *Epilepsia. Aspectos clínicos y psicosociales* Bogota: Editorial Médica Panamericana; 2004: 37-40.

[99] Litter M. Anticonvulsivantes y Relajantes Musculares Centrales, en: *Farmacología Experimental y Clínica*, 4ª ed, 3ª reimpresión. Buenos Aires: El Ateneo; 1973: 314-321.

[100] Sillanpää M. Carbamazepine. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson Fish D, eds. *The Treatment of Epilepsy*, 2nd ed. India:Blacwell/Replika Press Pvt; 2004: 345-357.

[101] Spina ME. Carbamazepine: Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetcs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 236-246.

[102] Macdonald RL. Carbamazepine: Mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 227-235.

[103] Riad LE, Chan KK, Wagner WE Jr & Sawchuk RJ. Simultaneous first-and-zero-order absorption of carbamazepine in the neonate and the child. *J Pharm Sci* 1986; 75(9): 897-900.

[104] Faigle JW & Feldman KF. Pharmacokinetic data of cabamazepine and its major metabolites in man. In: *Clinical Pharmcology of Antiepileptic Drugs.* Scneider H, Janz D, Gardner-Thorpe C, Meinari H, Sherwin H, eds. Berlin: Springer-Veralg; 1975: 159-165.

[105] Morselli PL & Frigerio A. Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine. *Drug Metab Rev* 1975; 4(1): 97-113.

[106] Pantarotto C, Cruneli V, Lanzoni J, Frigeiro A & Quattrone A. Quantitative determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in rat brain areas by multiple ion detection mass fragmentography. *Anal Biochem* 1979; 93(1): 115-123.

[107] Johannessen SI, Gerna M, Bake J, Stranjord RE & Morselli PL. CFS concentrations and serum protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3(4): 575-582.

[108] Friis ML, Christiansen J & Hvidberg EF. Brain concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patient. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14(1): 47-51.

[109] Hooper WD. King AR, Patterson M, Dickinson RG & Eadie MJ. Simultaneous plasma carbamazepine and carbamazepine-epoxide concentrations in pharmacokinetics and bioavailablity studies. *Ther Drug Monit* 1985;7:36-40.

[110] Friis ML & Christiansen J. Carbamazepine, carbamazepine-10.11-epoxide and phenytoin concentrations in brain tissue of epileptic children. *Acta Neurol Scand* 1978; 58(2): 104-108.

[111] Baruzzi A, Contin M, Perruca E, Albini F & Riva R. Altered serum protein binding of carbamazepine in desease states associated with an increased α_1-acid glycoprotein concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31(1): 85-89.

[112] Mikatu MA, Browner TR & Collins JF. Time course of carbamazepine autoinduction. *Neurology* 1989; 39(4): 592-594.

[113] Caraballo R & Fejerman N. Fármacos Antiepilépticos. En: *Tratamiento de las Epilepsias*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009: 21-144.

[114] Patsalos PN, Berry DJ, Bougeois BDF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008; 49: 1239-1276.

[115] Wurden CJ & Levy RH. Carbamazepine: interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 247-261.

[116] Patsalos PN & Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-356.

[117] Patsalos PN & Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-481.

[118] Patsalos PN & Burgeois BFD. Carbamazepine. In: *The Epilepsy: Prescriber´s Guide to Antiepileptical Drugs*. Reimprimed 2010. Cambridge: University Press; 2012: 19-30.

[119] Loiseau P. Carbamazepine: Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins;2002: 262-272.

[120] Guerreiro CAM & Guerreiro MM. Carbamazepina and Oxcarbazepina. In: Wyllie E, Gidal BE, Cascino GD, Goodkin HP, eds. *Wyllie´s Treatment of Epelipsy. Principles and Practice,* 5tn ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 614-621.

[121] Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28(supJW, Netopl 3): S64-S70.

[122] Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58(suppl 5): S9-S20.

[123] Holmes GL. Carbamazepine: adverse effect. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002:285-297.

[124] Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: A review of the literature. *Epilepsia* 1987; 28(suppl 3): S37-S45.

[125] Andelkamp AP & Vermeuler J. Phenitoyn and carbamazepine: Differential effects on cognitive function. *Seizure* 1995; 4: 95-104.

[126] Meador KJ, Loring DW, Allen ME, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenitoyn in healthy adults. *Neurology* 1991; 41(10); 1517-1540.

[127] Meador KJ, Loring DW, Huh K, et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40 (3 Pt 1); 391-394.

[128] Schlienger RG & Shear NH. Antiepileptic drug hypersensivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 7):S3-S7.

[129] Salzman MR, Valderrama E & Sood SK. Carbamazepine and fatal eosinophilic miocarditis. *N Eng J Med* 1997; 336: 878-879.

[130] Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med.* 1985; 313(3): 145-151.

[131] Pellock JM & Willmore LJ, A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1991; 41(7): 961-964.

[132] Blackburn SC, Oliart AD, García Rodríguez LA & Pérez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy* 1998; 18(6): 1277-1283.

[133] Rasgon N. The relationship between policystic ovary syndrome and antiepileptic drugs. a review of the evidence. *J Clin Psycopharmacol* 2004; 24(3): 322-334.

[134] Kalff R, Houtkooper MA, Mejer JW, Goedhart DM, Augusteijn R & Meinardi H. Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia* 1984; 25(3): 390-397.

[135] Kaneko S, Battino D & Anderman E. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-158.

[136] Mattson RH, Cramer JA & Collins JF. A Comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Departmentof Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med.* 1992; 327(11): 765-771.

[137] Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. Lamictal vs. Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001; 46(2): 145-155.

[138] Privitera MD, Brodie MJ, Matsson RH, Chadwick DW, Neto W & Wang S: EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(3): 165-175.

[139] Brodie MJ, Percca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E & Meencke J. Comparation of levetiracetam and controlled-realesed carbamazepine in newly diagnosis epilepsy epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-408.

[140] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-base analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1094-1120.

[141] Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J & Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57(2): 321-324.

[142] Arpino C, Brescianini S, Robert E, et al. Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). ***Epilepsia*** 2000; 41(11): 1436-1443.

[143] Rosa FW. Spina Bifida in Infants of Women Treated with Carbamazepine During Pregnancy. *N Engl J Med.* 1991; 324: 674-677

[144] Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003; 44(suppl 3): S33-S40.

[145] Meador KJ. Effects of in utero antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Curr* 2008; 8(6): 143-147.

[146] Vieta E. Valentí M & Rosa AR. Limitaciones de los tratamientos tradicionales del trastorno bipolar. En: Vieta E. *Novedades en Tratamiento del Trastorno Bipolar*. 2a ed. 2a reimp. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2011:1-12.

[147] Berghi E. Carbamazepine: Clinical Efficacy and Use in Other Neurological Disorder. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins;2002:273-277.

[148] Jerez AA. Trastorno Bipolar: Todo lo que usted necesita saber sobre las enfermedades del espectro bipolar. CITACA Eds, Guatemala, 2009. 148-154.

[149] McNamara JO. Farmacoterpia de Las Epilepsias. En: *Goodman ε Gilman.* Traducción al español de la 11ª eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* por: Rafael Blengio Pinto, José Orizaga Sampeiro y Ana María Pérez-Tamayo Ruíz. Colombia: McGraw-Hill Interamericana; 2007: 501-525.

[150] Schütz H, Feldmann KF, Faigle JW, Kriemler HP, Winkler T. The metabolism of 14C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica.* 1986; 16(8): 769-778.

[151] Flesch G, Francotte E, Hell F & Degen PH. Determination of the R-(-) and S-(+) enantiomers of the monohydroxylated metabolite of oxcarbazepina in human plasma by enantioselective high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1992; 581(1): 147-151.

[152] Bialer M. Oxcarbazepine: Chemistry, Biotransformation, and Pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins;2002: 459-465.

[153] Flesch G, Czendlik C, Renard D & Lloyd P. Pharmacokinetics of the Monohydroxy Derivative of Oxcarbazepine and Its Enantiomers after a Single Intravenous Dose Given as Racemate Compared with a Single Oral Dose of Oxcarbazepine. *Drug Metab Dispos* 2011; 39(6): 1103-1110.

[154] Schmidt D & Elger ECh. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs?. *Epilepsy Beh* 2004; 5(5): 627-635.

[155] Barcs G, Walker EB, Elger CHE, et al. Oxcarbazepine Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial in Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1597-1607.

[156] Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oscabazepine Study Group. *Neurology* 2000; 54(12): 2237-2244.

[157] Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, et al. Oxcarbazepine (GP 47680): a posible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28(6): 693-698.

[158] Reinikainen KJ, Keränen T, Halonen T, Komulainen H & Riekkinen PJ. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987;1(5): 284-289.

[159] Dam M, Ekberg R, Løyning Y,Waltimo O & Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamacepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989; 3(1): 70-76.

[160] Bialer M. Oxcarbazepine: Chemistry, Biotransformation, and Pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins;2002: 459-465.

[161] Patsalos PN & Burgeois BFD. Carbamazepine. In: *The Epilepsy: Prescriber´s Guide to Antiepileptical Drugs*. Reimprimed 2010. Cambridge: University Press; 2012: 163-172.

[162] May TW, Korn-Merker E & Rambeck B. Clnical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. *Clin Pharmakinetics* 2003; 42(12): 1023-1042.

[163] Baruzzi A, Albani F & Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 31): 14-19.

[164] Lloyd P, Flesch G & Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 3): S10-S13.

[165] Caraballo R & Fejerman N. Fármacos Antiepilépticos. En: *Tratamiento de las Epilepsias*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009: 56-58.

[166] Pienmimäki P, Lampela E, Hakkola J, Arvela P, Raunio H & Vähäkangas K. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia* 1997; 38(3): 309-316.

[167] Bar-Oz B, Nulman I, Koren G & Ito S. Anticonvulsivant and breast feeding a critical review. *Pediatric Drugs* 2000; 2(2): 113-126.

[168] McLean MJ. Oxcarbazepine: Mechanisms of Action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 451-458.

[169] Mantegazza M, Curia G, Biagni G, Ragsdake DS & Acoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic target in epilepsy and other neurological disorder. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 413-424.

[170] Dam M, Ekberg R, Løyning Y, Waltimo O & Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepina in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989; 3(1): 70-76.

[171] Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Rese* 1997; 27: 205-213.

[172] Christie W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 1997; 26: 451-460.

[173] Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepina versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27: 195-204.

[174] Krämer G. Oxcarbazepine: Adverse Effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 479-486.

[175] Sachdeo RC Edwards K. Hasegawa H, et al. Safety and efficacy of oxcarbazepine 1200 mg/day in patients with onset partial epilepsy. *Neurology* 1995; 52(Suppl 2): A391(abst).

[176] Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial–onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000; 54(12): 2245-2251.

[177] Schachter SC. Oxcarbazepine: Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins;2002: 470-475.

[178] Friis ML, Khristensen O, Boas J, et al. Therapeutics experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87(3):224-227. (Abstract)

[179] Bouriak P, Korn-Merker E, Holert N & Boenigk HE. Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res.* 1998; 30(3): 241–246

[180] Wellington K & Goa KL. Oxcarbazepine An Update of its Efficacy in the Management of Epilepsy. *CNS Drugs* 2001; 15 (2): 137-163.

[181] Beydoun A, Nasserdine WM & Albini F. Oxcarbazepine. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1593-1598.

[182] Krämer G. Oxcarbazepine: adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins;2002: 479-486.

[183] Van Amelsvoort Th, Bakshi R, Devaux CB, Schwab S. Hyponatremia Associated with Carbamazepine and Oxcarbazepine Therapy: A Review. *Epilepsia* 1994; 35(1): 181-188.

[184] Fortuna, Alves G, Soares-Da-Silva P & Falcao A. Pharmakokinetics brain distriburion And plasma protein binding of carbamazepine and nine derivates: New set of data for predictive in silico ADME models. Epilepsy Res. 2013 (Ahead of print)

[185] Borusiak P, Korn-Merker E, Holert N & Boenigk HE. Hyponatremia induced by oxcarbazepina in children. *Epilepsy Res.* 1998; 30(3): 241-246.

[186] Borusiak P, Langer T, Heruth M, Karenfort M, Bettendeorf U & Jenke AC. Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: data from 128 patients. *J Child Neurol.* 2013; 28(2): 176-183.

[187] McKee P, Blacklaw J, Forrest G & Gillham A. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 27-32.

[188] Hossain M, Sallas W, Gasparini M, et al. Drug-drug interaction profile of oxcarbazepine in children and adults. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A525 (abstr).

[189] May TW, Rambeck B & Jungens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999; 21(2): 175-181.

[190] Patsalos PN & Burgeois BFD. Carbamazepine. In: *The Epilepsy: Prescriber´s Guide to Antiepileptical Drugs*. Reimprimed 2010. Cambridge: University Press; 2012: 163-172.

[191] Albani F, Riva R & Baruzzi A. Oxcarbazepina: Interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002:466-469.

[192] Christensen J, Sabers A & Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy *Neurology* 2006; 67(8): 1497-1499.

[193] May TW, Korn-Merker E & Rambeck B. Clnical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(12): 1023-1042.

[194] Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 5): S37-S46.

[195] 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 TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45(5): 401-409.

[196] Mazzucchelli I, OnatFY, Ozkara C, et al. Changes in the disposition of oxcabazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006; 47(3): 504-509.

[197] Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Epilepsia.* 2013; 54(9): 1621-1627.

[198] Petrenaite V, Sabers A & Schwartz JH. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009; 84: 245-249.

[199] Pennell, P.B., 2003. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl. 2): 35—42.

[200] Anderson, G.D., 2005. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics, a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 989—1008.

[201] Harden CL, Hoop J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1229-1236.

[202] Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Agravation of Seizuzres and/or EEG Features in Children Treated with Oxcarbazepine Monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48(11): 2116-2120.

[203] Perucca E, Gram TG, Avanzini G & Dulac O. Antiepileptic Drugs as a Cause of Worsening Seizures. *Epilepsia 1998* . 39(1): 5-17.

[204] Koche S, Giagante B & Oddo O. Spike-and-wave complexes and seizure exacerbation caused by carbamazepine. *Eur J Neurology* 2002; 9: 41-47.

[205] Binnie CD, Beintema DJ, Debets RM, et al. Seven day administration of lamotrigine in epilepsy. Placebo control add-on trial. *Epilepsy Research* 1987; 1(3): 202-208.

[206] Matsuo F, Bergen D, Faugth E, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patitens with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993; 43(11): 2284-2291.

[207] Jawad S, Richens A, Goodwin G & Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30(3): 356-363.

[208] Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989; 4(3): 222-229.

[209] Sander JW; Pastalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ & Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of

lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1990; 6(3): 221-226.

[210] Loiseau P, Yuen AW, Duché B, Ménager T & Amé-Bès MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patiens with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res.* 1990; 7(2): 136-145.

[211] Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJE, et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56(5): 448-453.

[212] Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N & Dulac O. Lamotrigine in tratment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia.* 1994; 35(2): 359-367.

[213] Pisani F & Rckens A. Lamotrigine: Adverse Effects, In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 408-415.

[214] Patsalos PN & Bourgeois B. The Epilepsy´s Guide to Antiepileptc Drug. Cambrigde: University Press;2012:111-123.

[215] Stephen L & Brodie MJ. Lamotrigine: Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 390-401.

[216] Garnett W R. Lamotrigine: Interaction with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2002: 380-388.

[217] Errington AC, Stöhr T, Heer C & Lees G . The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltaje-gated sodiun channels . *Mol Pharmacol.* 2008; 73(1): 157-169.

[218] Errington AC, Coyne L, Stöhr T, Selve N & Lees G. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. *Neuropharmacology* 2006; 50(8): 1016-1029.

[219] Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U & Stöhr T. Lacosamide; a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007; 13(1): 21-42.

[220] Ben-Menachen E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44(1): 35-40.

[221] Ben-Menachen E. Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P & Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1308-1317.

[222] Rosenfeld WE, et al. Lacosamide efficacy is independent of concomitant AED treatment. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 7): 451.

[223] Sperling M, et al. Early onset of efficacy in the initial weeks of treatment with lacosamide: a pooled analysis of three phase 2/3 trials. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl): 457.

[224] Doty P,Rudd D, Store,T & Thomas D. Lacosamide. *Neurother.* 2007; 4: 145-148.

[225] Brunhild N, et al. Population pharmacokinetics of lacosamide in subjects with partial-onset seizures: results from two phase III trials. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 7): 337-345.

Capítulo 8

Guía de manejo del paciente con epilepsia.

Resumen:

El tratamiento de las epilepsias constituye un reto para el clínico, existen varias guías internacionales que no se adaptan a la realidad del tercer mundo iberoamericano. Este capítulo propone las guías de manejo del paciente con epilepsia adaptadas a la realidad de países subdesarrollados y tomando en cuenta las sales disponibles en nuestro país.

Palabras Clave:

Epilepsia, tratamiento, guías de tratamiento.

Abreviaturas:

EEG = Electroencefalograma.
RMN = Resonancia magnética nuclear.
TAC = Tomografía axial computarizada.

José Manuel Pérez Córdova

Neurólogo pediatría.
Neurología neonatal y neurofisiología (Miami Children's Hospital)
Presidente de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
Neurólogo pediatra y Neurofisiólogo de la Unidad de Neurología, Electrofisiología y Desarrollo (UNEDgt)
Coordinador de Investigación en Neurología, Neurología Pediátrica y Neurofisiología, USAC.
Profesor de post-grado de Neurología Pediátrica (USAC-HGSJDD).
Profesor del curso de Desarrollo del Niño y del Adolescente (USAC).

✉ clinicaneuropediatrica@msn.com

Objetivos del tratamiento:

El objetivo principal del tratamiento de las epilepsias es el control adecuado de las crisis epilépticas con el fármaco más adecuado.

El tratamiento debe iniciarse después de establecido el diagnóstico

La epilepsia no debería diagnosticarse después de una única crisis.

El riesgo probable de presentar una segunda crisis luego de la primera oscila entre el 35 y 40%.

Definición de Epilepsia:

La epilepsia ha sido definida como un desorden cerebral caracterizado por la predisposición persistente del cerebro a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición [1].

Las crisis epilépticas son manifestaciones excesivas y/o hipersincrónicas de las neuronas cerebrales, usualmente auto limitadas [2].

Tratamiento de la primera crisis no provocada:

La epilepsia no debería diagnosticarse después de una crisis única. El riesgo probable de presentar una segunda crisis después de la primera oscila entre 35 y 40%. Por tanto más de la mitad de las personas que presentan una crisis única, no presentarán una segunda crisis. Sin embargo el riesgo de presentar una nueva crisis después de la segunda es muy alto, por lo tanto lo más indicado es iniciar un medicamento [3].

Sin embargo, existen algunas circunstancias en las cuáles el tratamiento debe considerarse después de una crisis única:

- Si se presenta una crisis focal prolongada.
- Cuando la primera crisis debuta con un estado epiléptico.
- Si la crisis ocurre en presencia de (o se acompaña de) déficit neurológico, hemiparesia, retraso mental o parálisis cerebral asociados.

- Si existe historia familiar de epilepsia entre familiares cercanos.
- Si se detectan anormalidades en el EEG.
- Si se detectan anormalidades demostradas en un estudio de imagen (TAC, RMN)
- Cuando el paciente pudo haber tenido una crisis antes, no reconocida por el paciente o por los familiares, pero se sospecha durante el interrogatorio.
- Si el paciente tiene un trabajo con alto riesgo (el paciente desarrolla una actividad que puede comprometer su vida o la de otros si presenta una crisis, ej.:, conducir vehículos).
- Si el paciente o la familia no acepta el riesgo relativo de recurrencia.

Tratamiento de la epilepsia diagnosticada recientemente:

Un medicamento antiepiléptico debe recomendarse después de la segunda crisis no provocada.

El antiepiléptico debe iniciarse solo después de que el diagnóstico de epilepsia haya sido establecido.

Para lograr el adecuado diagnóstico de las crisis, se debe correlacionar la semiología de la crisis con los hallazgos del encefalograma y en la mayoría de los casos es necesaria la correlación con resonancia magnética cerebral [4, 5].

Principios a considerar antes de iniciar una droga antiepiléptica [6, 7]:

La decisión de iniciar un tratamiento antiepiléptico debe basarse en el tipo de crisis del paciente, el pronóstico, el estilo de vida y la condición socioeconómica del paciente.

Es importante discutir con el paciente y sus familiares sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, el tiempo de duración del mismo y los efectos secundarios que se pueden presentar.

Si debe iniciar un medicamento. Idealmente debería elegirlo entre los antiepilépticos clásicos.

Iniciar la menor dosis posible e incrementarla gradualmente (preferentemente cada semana) hasta que se controlen las crisis o aparezcan efectos secundarios.

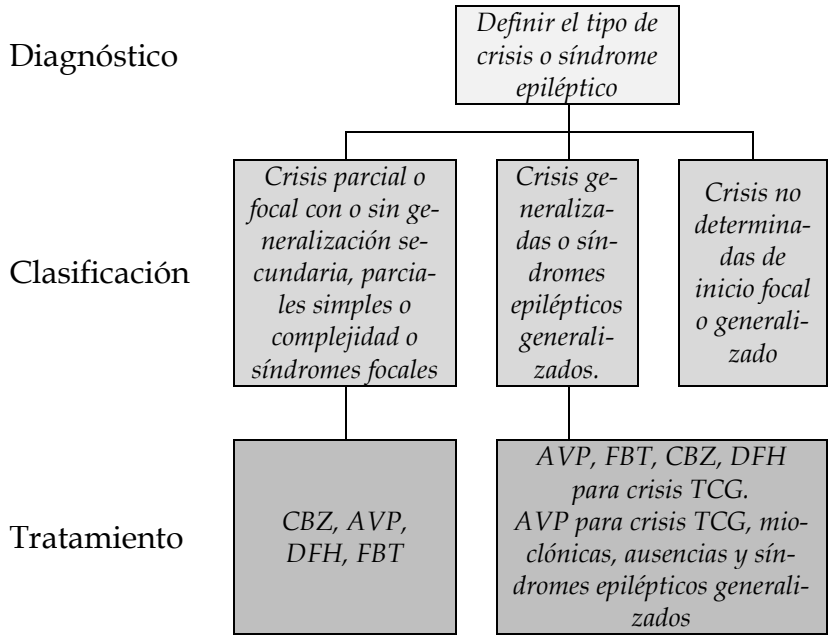
Si el tratamiento inicial es inefectivo o no tolerado, el paciente debe ser evaluado en un centro especializado en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, para confirmar el diagnóstico y descartar problemas asociados. En Guatemala el único centro especializado en el tratamiento de la epilepsia de difícil control es HUMANA.

Debido a las interacciones farmacológicas y complejidad de los efectos secundarios asociados, la terapia combinada debe ser considerada por el médico especialista en epilepsia, después del fracaso de los dos primeros intentos con monoterapia.

Si las crisis persisten a pesar de usar dos medicamentos, entonces se debería considerar terapias alternativas (cirugía de epilepsia, dieta cetogénica, etc…).

El uso de formulaciones de liberación prolongada ofrece una administración más fácil, mientras menos tomas mayor apego al tratamiento.

Algoritmo de elección de un medicamento antiepiléptico en paciente de reciente diagnóstico.



Elección del antiepiléptico (AE):

- La fenitoína (DFH), fenobarbital (FBT), carbamazepina (CBZ), ácido valpróico o valproato (AVP) son llamados antiepilépticos clásicos, convencionales o de primera elección.
- Es recomendable usar un antiepiléptico clásico como tratamiento inicial, porque son más baratos y sus efectos secundarios a largo plazo son bien conocidos.
- Elija el medicamento basado en el tipo de crisis o síndrome epiléptico.

- El medicamento de elección para crisis focales o parciales en niños es la oxcarbazepina (OXC).
- Las epilepsias mioclónicas, atónicas y las ausencias empeoran con el uso de algunos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina) el fenobarbital al igual que otros medicamentos no son efectivos en este tipo de crisis, por lo que el medicamento de elección en estos casos es el ácido valpróico.
- Si se tiene la duda razonable que este tipo de crisis puede estar presente, aunque no se corrobore, es recomendable iniciar el uso de ácido valpróico como primera elección
- Antes de iniciar el medicamento es aconsejable tener un estudio de laboratorio de base que tenga hematología completa, enzimas hepáticas, pruebas tiroideas y de función renal; además contar con un EKG.
- Los medicamentos deben ser usados con precaución en el embarazo

Dosis inicial y de mantenimiento de los antiepilépticos comúnmente utilizados:

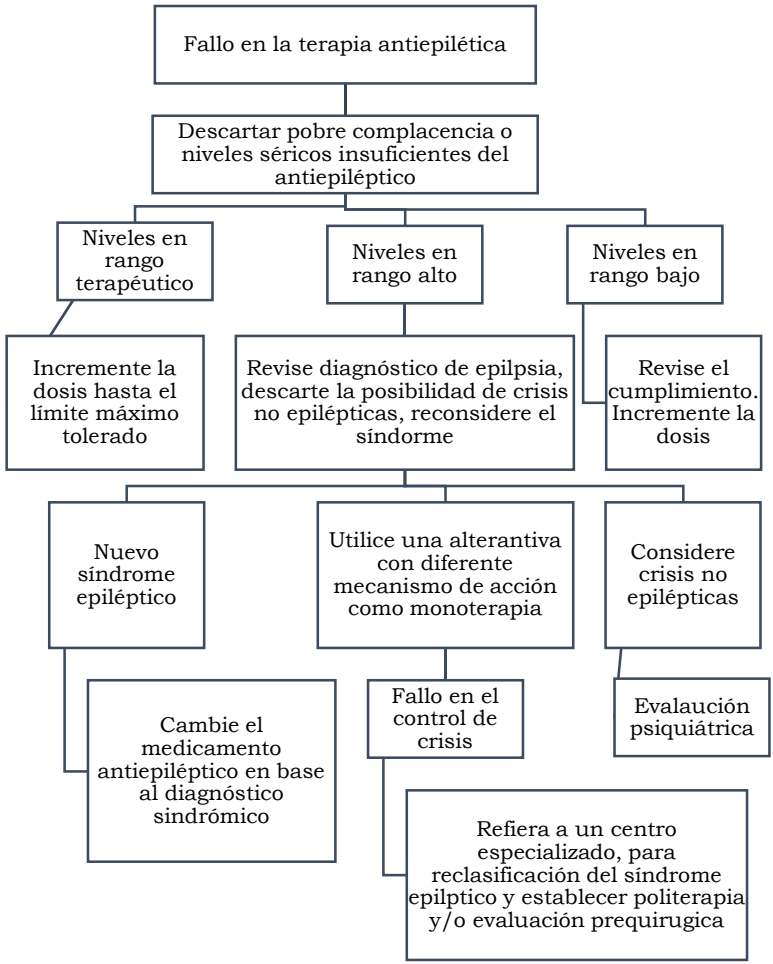
Fármaco antiepiléptico	Dosis inicial	Dosis inicial niños (mg/k/día)	Dosis de mantenimiento, adultos (mg/día)	Dosis de mantenimiento, niños (mg/k/día)
CBZ	100mg BID	10mg BID-TID	400-1000	20-30mg
AVP	200mg BID	10mg BID-TID	500-2000	30-60mg
DFH	100mg BID	5mg BID-TID	200-400	5-8mg
FBT	100mg HS	3mg/k	50-200	3-5mg
CLB	10mg HS	5mg QD-BID	10-30	10mg
CNZ	0.5mg TID	0.01mg BID-TID	10-20	0.1-0.2mg
LMT	25mg QD	0.3mg QD	100-300	3mg
OXC	150mg BID	10mg BID	600-1800	30-40mg
TPM	25mg QD	25mg QD	100-400	3-5mg
LVT	250mg BID	10mg BID	1000-3000	30-60mg

QD: cada día; BID: dos veces al día; TID: tres veces al día; QUID: cuatro veces al día

- Las dosis de impregnación de los antiepilépticos solo deben ser utilizadas en el manejo del estado epiléptico, no tiene ninguna utilidad en el manejo regular del medicamento.
- La fenitoína y el fenobarbital deben ser evitados en niños por sus efectos secundarios a largo plazo.
- Es importante considerar los efectos secundarios de los medicamentos al momento de la elección.
- Todo medicamento debe iniciarse en la dosis mínima efectiva e incrementarse gradualmente cada 3-5 días según tolerancia hasta alcanzar el control de crisis o el aparecimiento de efectos secundarios indeseables.
- El control de crisis debe ser establecido llevando un diario de las crisis, donde se debe documentar toda crisis.
- La dosis ideal de un fármaco es la dosis mínima que logre el control total de las crisis. Una reducción de más del 50% en la frecuencia de crisis se considera una respuesta aceptable en algunos casos de difícil control.
- No es conveniente cambiar la marca de los medicamentos, pues la misma molécula tiene diferente biodisponibilidad según el fabricante. Esto puede variar la efectividad de la droga.

Antiepiléptico	Efectos secundarios importantes
Carbamazepina (CBZ)	Sedación más importante al inicio del tratamiento, vértigo especialmente cuando se usa terapia combinada, ataxia, rash (ocasionalmente síndrome de Steven-Johnson), hiponatremia, ganancia de peso, convulsiones especialmente en sobredosis o empeoramiento de algunos síndromes epilépticos
Valproato (AVP)	Anorexia, nausea, vómitos por irritación gástrica, temblor fino y pérdida de cabello dosis dependiente, síndrome de ovarios poli quísticos, trombocitopenia dosis dependiente
Fenitoína (DFH)	Ataxia, nistagmo dosis dependiente, sedación, hiperplasia gingival, hirsutismo, engrosamiento de los rasgos faciales en uso continuado, problemas de memoria, osteomalacia y pérdida ósea, rash (Steven-Johnson)
Fenobarbital (FBT)	Sedación, ataxia, depresión, problemas de memoria, problemas de aprendizaje, rash, hiperactividad paradójica en niños
Clobazam (CLB)	Sedación, ataxia, somnolencia, irritabilidad, depresión, ganancia de peso, tolerancia, dependencia
Clonacepam (CNZ)	Sedación, ataxia, somnolencia, irritabilidad, depresión, ganancia de peso, tolerancia, dependencia
Lamotrigina (LMT)	Sedación, ataxia, vértigo, rash especialmente durante la inducción, ocasionalmente síndrome de Steven-Johnson
Oxcarbazepina (OXC)	Sedación más importante al inicio del tratamiento, vértigo, ataxia, cefalea, hiponatremia, rash
Topiramato (TPM)	Sedación, somnolencia, problemas cognitivos y de atención, pérdida de peso, dificultad para encontrar palabras, cálculos renales, empeoramiento de crisis.
Levetiracetam (LVT)	Somnolencia, vértigo, enlentecimiento cognitivo, cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, psicosis

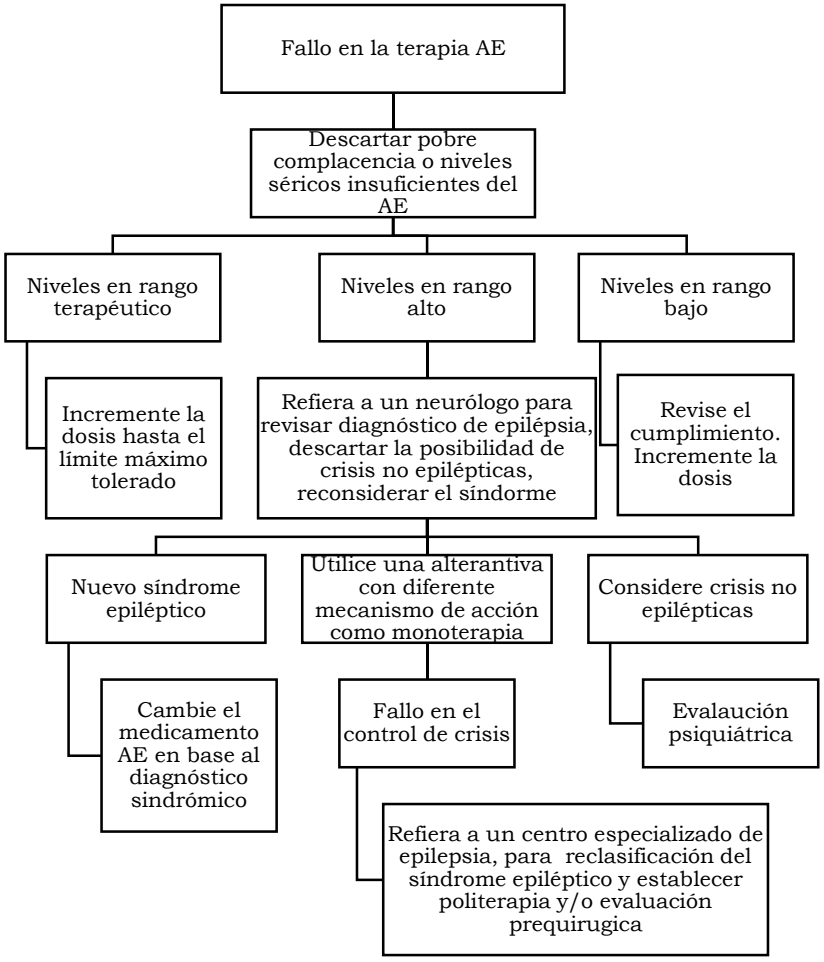
Estrategias en caso de fallo terapéutico:



El control de fallo terapéutico se considera el aparecimiento de efectos secundarios o pobre tolerancia del medicamento sin el adecuado control de crisis.

En caso de fallo en la respuesta del primer medicamento, se debe revisar el diagnóstico inicial, reclasificar el tipo de crisis o síndrome epiléptico.

Algoritmo para la estrategia en caso de fallo en la terapia inicial:



Papel del nivel sérico de los antiepilépticos:

- Solo los medicamentos clásicos pueden ser monitorizados séricamente en nuestro medio.
- El monitoreo rutinario de los niveles séricos no está recomendado y debe hacerse solo cuando esté clínicamente indicado.

Indicaciones para monitorear los niveles séricos de un antiepiléptico:

- Detectar la falta de apego al tratamiento en pacientes no controlados.
- Documentar la sospecha de toxicidad del antiepiléptico.
- Ajustar dosis del antiepiléptico considerando interacciones farmacológicas.
- Condiciones específicas como estado epiléptico, enfermedad hepática o renal, embarazo.

Laboratorios de rutina recomendados durante la terapia con antiepilépticos:

- Los siguientes laboratorios deben hacerse antes de iniciar la terapia y cada seis meses, mínimo una vez por año o cuando sea necesario.
  - Hematología completa
  - Enzimas hepáticas
  - Función renal
- Algunos medicamentos requieren de controles de monitoreo específicos como el ácido valpróico, con cuyo uso debe monitorizarse el amonio sérico, o la carbamazepina, con cuyo uso debe monitorizarse los niveles de sodio.

- En adultos que toman drogas con inducción enzimática debe hacerse al menos una vez por año pruebas de metabolismo óseo como calcio sérico, fosfatasa alcalina.
- Anormalidades menores que son asintomáticas no son indicación para cambios en la medicación.

Papel de los nuevos fármacos antiepilépticos:

Los nuevos antiepilépticos como oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, zonisamida, son recomendados en pacientes con epilepsia que no son controlados con los medicamentos clásicos o no pueden utilizarlos por efectos secundarios.

Estos medicamentos se recomienda sean manejados por un neurólogo.

Interacción a drogas:

Hay muchas interacciones entre los diferentes antiepilépticos y entre los antiepilépticos y otras drogas que el paciente pueda estar tomando. Es necesario tener un adecuado conocimiento y comprensión de la farmacocinética de los antiepilépticos y otras drogas.

Ciertos antiepilépticos como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina inducen enzimas hepáticas y mejoran el metabolismo de las drogas liposolubles. La inducción enzimática resulta en un incremento del aclaramiento y reducción de la eficacia de otras drogas, que requerirá el ajuste de dosis para mejorar los niveles.

El valproato inhibe las enzimas hepáticas y enlentece el metabolismo de otros antiepilépticos y otras drogas causando toxicidad que requiera ajuste de dosis.

Las interacciones se hacen importantes cuando se usan los antiepilépticos con medicamentos como teofilina, eritromicinas, ciprofloxacina, antituberculosos o antiretrovirales

Seguimiento:

Las personas con epilepsia deben llevar un diario de crisis y tener un seguimiento frecuente para asegurar el apego al tratamiento o detectar posibles efectos secundarios. Esto resulta en evitar la utilización de un fármaco inefectivo o pobremente tolerado.

La primera consulta de seguimiento debe hacerse entre las 2 y 4 semanas después del inicio de la terapia. Las siguientes consultas pueden hacerse cada 3 a 6 meses, según el control de crisis.

El médico debe revisar el diario de crisis y la tolerancia. Debe asegurase el apego al tratamiento.

Debe discutirse claves importantes del estilo de vida, tales como el sueño, la alimentación, uso de alcohol, conducción de vehículos o embarazo.

Los familiares o cuidadores deben ser apoyo importante en el registro de crisis, apego al tratamiento, cuidados básicos, consultas o investigaciones.

En pacientes con pobre control de crisis o efectos secundarios inaceptables se debe considerar referirlo a un centro especializado para profundizar en la investigación, mejorar el diagnóstico y considerar tratamientos alternativos como la cirugía.

Cuando referir a un centro especializado:

- Cuando no se logra control de crisis después de haber usado dos antiepilépticos a dosis máximas.
- Crisis no controladas después de 2 años de uso de antiepilépticos.
- Cuando no se ha logrado hacer el diagnóstico del tipo de crisis epiléptica o síndrome epiléptico.
- Pacientes que experimentan efectos secundarios inaceptables a la mediación.
- Comportamiento anormal, deterioro progresivo del intelecto o comorbilidad psiquiátrica.
- Cuando se sospecha lesión estructural que pueda ser la causa de la epilepsia.

Suspensión del medicamento:

Seis de cada 10 pacientes con epilepsia infantil de fácil control pueden estar libres de medicamentos sin crisis en la vida adulta.

Puede probarse suspender el medicamento en pacientes que tengan un periodo prudencial libre de crisis, que no debe ser menor de 2 años y que sus estudios de EEG y RMN sean normales o no sugieren lesión estructural que justifique las crisis.

Esta decisión debe basarse en el tipo de crisis o síndrome epiléptico y debe tomarse la decisión en conjunto con el paciente y la familia, exponiendo los riesgos de la suspensión del medicamento.

Debe evitarse descontinuar la medicación en síndromes como la epilepsia mioclónica juvenil, por el alto riesgo de recurrencia.

Como suspender el antiepiléptico:

Deber reducirse la dosis de forma gradual y lenta en un periodo entre 3 y 6 meses.

Es posible la recurrencia de crisis durante la reducción o después de la omisión del medicamento.

En medicamentos como benzodiacepinas la reducción debe ser más lenta, 6 meses o más.

Omitir un medicamento a la vez en quienes tomas más de un medicamento.

Si la crisis reaparece, debe regresarse a la dosis anterior previa al aparecimiento de la crisis y considera la referencia a un centro especializado.

Puntos prácticos:

- Establecer el diagnóstico de epilepsia antes de iniciar al tratamiento, es muy fácil dejar un medicamento pero muy difícil omitirlo.
- La elección del medicamento se debe basar en el tipo o síndrome epiléptico.
- Siempre iniciar el medicamento como monoterapia.
- El principio "Inicie poco y vaya despacio" debe ser aplicado a la dosis del medicamento.
- Llevar un diario, hacer seguimiento regular y asegurar el apego.
- Los antiepilépticos clásicos son tan efectivos como los nuevos, deben ser la primera línea de medicamento.
- Considerar la suspensión del medicamento solo después de 2 años sin crisis y laboratorios normales.

- En caso de pobre control o situaciones inesperadas refiera al especialista.

Referencias

[1] Fisher, R. et al. Epileptic Seizure and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4):470-2, 2005.

[2] Blume, W. et al. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(9):1212-8, 2001.

[3] Lizana, JR. et al. Seizure Recurrence After a First Unprovoked Seizure in Childhood: A Prospective Study. *Epilepsia,* 41(8):1005-13, 2000.

[4] Glauser, T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsi*a, 47(7):1094-1120, 2006.

[5] Glauser, T. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as Initial monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 1-13, 2013.

[6] Rubio Donnadieu, F. Tratamiento Farmacológico de la Epilepsia, en Programa Prioritario de Epilepsia, Sector Salud, primera edición. 2007.

[7] Campos, M. Kanner, A. Fármacos antiepilépticos de primera elección, en Epilepsia, Diagnóstico y Tratamiento. Pp: 454 Ed. Mediterráneo, 2004

Capítulo 9

Estado epiléptico.

Guillermo Ortega Leiva

Resumen:

El estado epiléptico se define como toda crisis epiléptica, generalizada o focal. Este capítulo propone las guías de manejo del paciente con estatus epileptico.

Medicina de adicciones.
Centro de Epilepsia y Neurocirugía funcional Humana

Palabras Clave:

Epilepsia, Estado epiléptico, Status epilepticus.

✉ Guillermo.ortega.leiva@gmail.com

El estado epiléptico se define como toda crisis epiléptica, generalizada o focal, que dura más de 30 minutos, o que se presentan varias crisis sin recuperación de la conciencia entre las mismas por el mismo período de tiempo [1, 2, 3]. Es una complicación grave de la epilepsia no controlada o también puede ser una manifestación de una agresión al Sistema Nervioso Central [2] que se considera una de las emergencias más temibles en neurología.

Uno de los problemas del estado epiléptico es la percepción errónea del tiempo durante la presentación de una crisis. Esto se hizo evidente con el advenimiento de la video-encefalografía. En 1994, Theodore y cols. [4], publicaron una serie de 120 casos de crisis tónico clónicas generalizadas donde se observó que tenían una duración promedio de 62 segundos, ninguna se prolongó más de 2 minutos. Esto planteo una redefinición del estado epiléptico y actualmente se propone que cualquier crisis que dure más de 5 minutos está

en un estado epiléptico en curso y debe ser abordado como tal [4].

Epidemiología:

La frecuencia de aparición del estado epiléptico (de cualquier tipo) es de 50 casos por cada 100,000 habitantes al año. En Estados Unidos, el número anual de casos es de 125,000. La mayor frecuencia se produce entre niños y adultos mayores de 60 años. Tanto en niños como en adultos, alrededor del 80% de los casos corresponde al tipo tónico-clónico [5, 6].

Cuadro clínico, Diagnostico y Clasificación.

El status epiléptico se clasifica en base a criterios clínicos y de electroencefalograma (EEG). Hay dos tipos principales: Estado epiléptico convulsivo y estado epiléptico no-convulsivo. Estos se pueden subdividir en estado convulsivo generalizado y parcial.

El estado epiléptico convulsivo generalizado de tipo tónico-clónico es el más frecuente (80%) y consiste en 2 fases. En la primera se presentan inicialmente un fenómeno tónico (contracción), seguido de movimientos tónico-clónicos (contracción relajación) de las 4 extremidades. Los movimientos se manifiestan de manera bilateral y sincrónica, así como puede existir versión ocular y/o cefálica. En la segunda fase pueden ocurrir movimientos mioclónicos breves en cara y extremidades de manera distal, nistagmos y desviación ocular. Al final de esta segunda fase puede existir actividad ictal en el EEG en ausencia de crisis clínicas.

Durante la primera fase se pueden presentar hipertensión arterial, acidosis láctica e hiperglucemia, mientras que en la segunda fase aparecen hipotensión arterial, hipoglicemia, recuperación de la acidosis láctica, compromiso respiratorio (apnea, obstrucción de la vía aérea, neumonía por bronco aspiración y edema pulmonar neurogénico) e hipertermia. Otras alteraciones que pueden ocurrir son: traumatismo oral y cefálico, daño ortopédico, rabdomiolisis y mioglobinuria, arritmias, isquemia miocárdica, deshidratación y alteraciones electrolítica como (hiponatremia, hipokalemia), coagulación vascular diseminada, leucocitosis y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [7, 8].

El estado epiléptico de tipo mioclónico consiste en movimientos mioclónicos (sacudidas) generalizados que pueden incluir las extremidades, la cara y el diafragma. Es frecuente la desviación vertical superior de la mirada durante los movimientos, los cuales pueden desencadenarse durante la intubación, la colocación de catéteres o el simple contacto. Se relaciona con un mal pronóstico debido a que las posibilidades de tratamiento son limitadas y puede ser secundario a encefalopatía anoxo-isquémica, alteración tóxica o metabólica (ej., intoxicación por litio, fármacos antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, penicilina, metales pesados), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y epilepsia mioclónica progresiva neurodegenerativa.

En el estado epiléptico convulsivo parcial se presentan movimientos de manera focal que pueden ser secundariamente generalizados o no. Puede haber preservación del alerta (simple) o pérdida de la misma (complejo). En la epilepsia parcial continua hay movimientos clónicos ininte-

rrumpidos, más frecuentemente localizados en las extremidades superiores y en cara. El estado epiléptico convulsivo parcial se relaciona con lesiones hemisféricas agudas.

El diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo tiene mayor dificultad, y requiere una alta sospecha por parte del clínico y un bajo umbral para la realización de EEG, estudio que corrobora su presencia. En el estado epiléptico no convulsivo hay pérdida de la conciencia asociada o no a mioclonías faciales o de las extremidades. Pueden así mismo presentar un estado alternante de mejoría y deterioro con agitación u obnubilación. En el estado epiléptico no convulsivo de ausencia hay pérdida del alerta con o sin automatismos. El estado epiléptico no convulsivo parcial complejo puede manifestarse con alucinaciones y amnesia de los eventos.

En el abordaje diagnóstico del estado epiléptico se incluyen los estudios de neurofisiología (EEG y video-EEG) de neuroimagen –tomografía axial computarizada (TC) e imágenes de resonancia magnética (IRM)- y laboratorios.

En el EEG hay actividad epileptiforme caracterizada por puntas, complejos punta-onda, paroxismos de ondas lentas, etc.

En el EEG hay 5 patrones sucesivos:

a. Crisis discretas con enlentecimiento interictal.
b. Aumento-disminución de descargas.
c. Descargas continua.
d. Descarga continua con periodos de aplanamiento del ritmo de base.
e. Descargas periódicas con ritmo de base aplanado.

Al final se presenta la disociación electromecánica.

Los estudios de neuroimagen (TC o IRM) no son estudios de urgencia y se realizan en la búsqueda de lesiones focales (evento cerebro vascular, neoplasias, absceso cerebral, trauma craneoencefálico, neurocisticercosis, etc.).

La TC se puede realizar en la sala de urgencia ante la sospecha de lesión hemorrágica o traumática. La IRM tiene una mayor sensibilidad que la TC para la detección de ciertas lesiones como las alteraciones del desarrollo cerebral y la esclerosis mesial temporal (EMT) [4, 8, 9]

Etiología:

Un tercio de los pacientes con estado epiléptico presentan una crisis no provocada, un tercio se debe a epilepsia establecida y un tercio es secundario a un trastorno neurológico nuevo de presentación aguda. Algunos de los trastornos que pueden producir estado epiléptico son [10, 11]:

- Alteraciones metabólicas:
    - hipocalcemia,
    - hiponatremia,
    - hipoglicemia,
    - insuficiencia hepática o renal.
- Neuroinfección:
    - meningitis,
    - encefalitis,
    - neurocisticercosis.
- Fiebre (causa más frecuente en niños)
- Traumatismo cráneo-encefálico.
- Evento cerebro-vascular.
- Hipoxia: relacionado con alta mortalidad.

- Epilepsia: más frecuentemente parcial/sintomática (ej., neoplasia previa o evento cerebro-vascular previo: Buena respuesta a tratamiento).
- Suspensión de anti-epilépticos (incumplimiento, indicación médica)
- Intoxicación o abstinencia de alcohol
- Abstinencia de sedantes
- Privación de sueño.
- Intoxicación por drogas: cocaína, anfetaminas, fenciclidina, antidepresivos tricíclicos.

Fisiopatología:

Las bases bioquímicas y fisiopatológicas de porque un síndrome epiléptico se convierte en estado epiléptico no se conocen del todo. Se considera que debido a la perdida de los mecanismos inhibitorios, el metabolismo neuronal es incapaz de mantener la demanda metabólica de la continua actividad ictal, lo que condiciona un sufrimiento neuronal y posterior muerte celular, con especial predilección por la región límbica, (hipocampo y amígdala), cerebelo, tálamo y capas medias de la corteza.[1, 2]

Podemos decir que la fisiopatología del estado epiléptico la podemos dividir en dos fases: (figura 1)

♦ La primera ocurre durante los primeros 30 minutos y podemos llamarla fase de compensación. En esta fase el metabolismo cerebral está incrementado grandemente debido a la crisis, pero el cuerpo es aun capaz de suplir esta demanda [13].

♦ La segunda fase se presenta cuando estas demandas no pueden ser satisfechas con el resultante deterioro sistémico [4]. A esta fase le llamaremos fase de descompensación.

Los cambios fisiopatológicos que acompañan al estado epiléptico pueden ser divididos en neuronales y sistémicos:

- Los efectos neuronales del estado epiléptico son similares a los que se producen durante la hipoxia.
  - ✓ El glutamato es un amino-ácido neurotransmisor excitador que se une a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que activan la despolarización a través del ingreso de calcio a la neurona, y a los receptores no NMDA (AMPA y kainato) que activan la neurona a través del ingreso de sodio (predominantemente) y calcio. El exceso de calcio dentro de la cé-

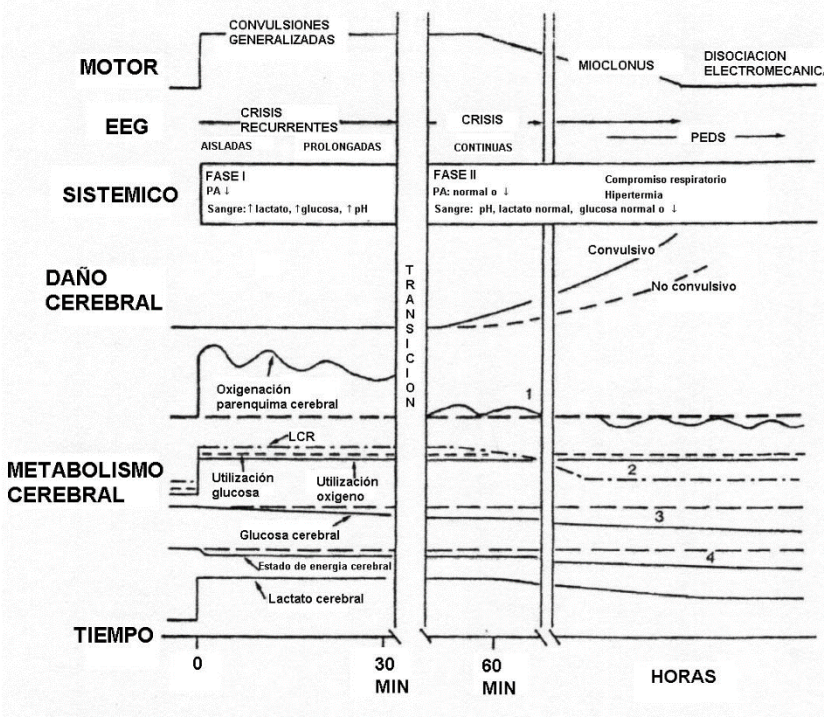


Figura 1. Tomado de Lothman, E.W. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. [12]

lula hace ineficiente el metabolismo de este Ion, estimulando la activación de enzimas líticas (proteasas y lipasas) que degradan los elementos intracelulares, producen disfunción de la mitocondria, lo que conllevan a daño neuronal y muerte celular [1].

- ✓ El ácido-gama-amino-butírico (GABA) es un metabolito del glutamato y es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el cerebro. El exceso de GABA incrementa la actividad en ambos tipos de receptores, GABAa y GABAb. La localización presináptica de los receptores GABAb puede producir una inhibición paradójica de los receptores GABAa siendo esto una causa paradójica de las crisis [14].
- ✓ Existen otros neurotransmisores que pueden ser importantes en la producción y mantenimiento de las crisis, que incluyen la acetilcolina, adenosina, y óxido nítrico [1].

- ➢ Los efectos sistémicos del estado epiléptico incluyen alteraciones en la presión arterial, frecuencia cardiaca, acidosis, hipoxia, cambios en la función respiratoria, temperatura corporal, leucocitosis, rabdomiólisis y una demanda excesiva de oxígeno y glucosa a nivel cerebral [1, 2].
  - ✓ Las catecolaminas circulantes incrementan durante los primeros 30 minutos, produciendo un estado de hiperexcitabilidad simpática. El gasto cardiaco disminuye y la resistencia periférica incrementa junto con la presión arterial media, posiblemente debido a una sobrecarga simpática. La hiperpirexia es significativa durante el curso del estado epiléptico incluso sin un proceso febril previo. La fiebre puede influenciar el proceso de lesión neuronal [1].

- ✓ El pH sérico y los niveles de glucosa son frecuentemente anormales por la acidosis láctica debido al metabolismo anaerobio [1, 2].
- ✓ Hay acidosis respiratoria como resultado de la hipo ventilación, hipoxia y edema pulmonar [1].
- ✓ Existe incremento de los glóbulos blancos en ausencia de infección y la rabdomiolisis puede comprometer la función renal [1].
- ✓ Todo esto va unido a un incremento en la demanda de oxígeno y glucosa que se ven complicados por una variedad de cambios sistémicos junto a la patología responsable del estado epiléptico [1, 4, 15].

Tratamiento:

Se divide en tratamiento pre hospitalario, manejo general y tratamiento farmacológico.

Este tratamiento debe ser secuencial y rápido.

El protocolo debe tener una duración de alerta de 90 minutos antes de considerarse como SECG refractario [16].

Tratamiento pre hospitalario: minutos 0-10

El manejo del estatus epiléptico debe iniciar de forma temprana.

Desde el traslado al hospital el paciente puede recibir benzodiacepinas IV: Diazepam o Lorazepam. Lorazepam se considera más eficaz, pero en nuestros países no se encuentra disponible para administración endovenosa. Diazepam también se puede administrar intramuscular o en gel rectal

con una eficacia del 70%. El midazolam se puede administrar vía oral o intramuscular. El uso de Lorazepam vía rectal o sublingual es posible pero la experiencia es limitada. El beneficio de la administración de estos antiepilépticos sobrepasa al riesgo de depresión respiratoria o cardiovascular [17, 18, 19].

Tratamiento general

Una vez en el hospital el paciente debe ser atendido en una sala de urgencia o en una unidad de terapia intensiva.

El tratamiento inmediato incluye:

a) Tener permeable la vía aérea a través de una posición adecuada, la aspiración de secreciones y la colocación de una cánula oro faríngea.
b) Ventilación con administración de oxigeno por puntas o mascarilla nasal (de ser necesario intubación endotraqueal).
c) Se puede usar relajantes musculares de vida media corta como el vecuronio o el rocuronio para monitorización posterior de movimientos convulsivos.
d) De existir riesgo de rabdomiolisis se debe evitar el uso de succinilcolina porque esta puede producir arritmias secundarias a hiperkalemia.
e) Mantenimiento de una circulación óptima. (utilizar soluciones IV – SSN). Se debe tener cuidado en evitar la sobre-hidratación por incrementar el riesgo de edema cerebral.

Es importante la monitorización de la glucemia, presión arterial, temperatura, EKG, uresis y respiración.

De existir desnutrición o hipoglucemia es adecuado el administrar tiamina (100-250 mg IV) y solución glucosada, al 50% en adultos (50cc) o solución glucosada al 25% en niños (2 ml/kg).

Se debe mantener la presión arterial sistólica normal o ligeramente elevada.

De existir hipertermia, esta debe solucionarse a través de medios físicos.

Dado el riesgo de arritmias cardiacas por el status epilépticus en sí mismo y el uso de algunos anticonvulsivantes es indispensable contar con un EKG de 12 derivaciones.

Por la posibilidad de rabdomiólisis y mioglobinuria, es recomendable vigilar la uresis.

Ya que existen varias alteraciones respiratorias, durante el status epilépticus es necesario el contar con monitoreo de saturación de oxigeno del pulso.

Estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, Ca++, Mg++, pruebas de función hepática, creatin-fosfocinasa (CPK), gases arteriales, perfil toxicológico, niveles de anticonvulsivantes.

EEG: valorar persistencia de crisis, corroborar el diagnóstico y valorar la respuesta a los medicamentos. El monitoreo continuo es recomendable en: uso de relajantes musculares, post ictal prolongado, status epilépticus refractario, posibilidad de pseudo status epilépticus.

Se debe valorar la necesidad de realizar: Punción Lumbar: sospecha de neuroinfección. Neuroimagen (TC o IRM): primera crisis, TCE, signos de focalización (signos focales, CP, EEG focal) [20, 21, 22].

Tratamiento Farmacológico:

Se utiliza la vía endovenosa para obtener una mayor rapidez en el control de crisis, fármacos liposolubles que pasen la barrera hematoencefálica, en dosis de impregnación para mantener niveles plasmáticos y cerebrales de los antiepilépticos.

Las presentaciones comerciales de antiepilépticos para uso intravenoso incluyen: fenitoína, valproato, fenobarbital, diazepam, lorazepam, midazolam y propofol.

De no tenerse una vía IV accesible deben utilizarse otras rutas de administración.

Fármacos de primera línea: minutos 10-20

Las benzodiacepinas son los antiepilépticos más liposolubles y rápidos por ello son considerados como fármacos de primera línea en el tratamiento del estado epiléptico. Se Deben utilizar cuando el paciente continúa con la crisis.

Si las crisis han cedido, no es necesario el uso de benzodiacepinas y se debe iniciar con los antiepilépticos de segunda línea. Se puede elegir una entre las siguientes 2 opciones: diazepam y lorazepam.

De acuerdo al Estudio Clínico de la Administración de Veteranos, lorazepam es una mejor opción que diazepam debido a que este último tiene una rápida redistribución en tejido adiposo y por ello se ha relacionado con una mayor recurrencia de crisis, mientras que lorazepam al tener un efecto de mayor duración y menor riesgo de hipotensión arterial, permite administrar los fármacos de segunda línea a una tasa de infusión mayor. Sin embargo, lorazepam no

se encuentra disponible para uso intravenoso en todos los centros hospitalarios, y además no existe una diferencia en el control de crisis con respecto a diazepam, de ahí que se continúe frecuentemente usando diazepam seguido de los fármacos de segunda línea.

La eficacia de diazepam IV es de 60-80% mientras que la del lorazepam vía IV es de 60-90%. [19, 23, 24]

Fármacos de segunda línea: minutos 20-60

Fenitoína y ácido valpróico son antiepilépticos que tienen una vida media mayor por lo que son útiles como fármacos de mantenimiento. Su administración temprana aumenta su eficacia. Tienen menos efectos cardiovasculares y producen menor deterioro de conciencia que fenobarbital, de ahí que este último se considere como un fármaco de tercera línea.

Se puede elegir una entre las siguientes opciones primeras:

- Fenitoína.

  Durante la infusión se debe monitorear la presión arterial y el EKG, ya que la infusión demasiado rápida produce hipotensión y arritmias cardíacas.

  Su extravasación puede producir síndrome de "guante purpura" (daño tisular consistente en edema y necrosis).

  Produce menor sedación y depresión respiratoria que las benzodiacepinas.

  Por ser poco soluble al administrarse IV debe utilizarse una línea separada de los otros fármacos y en

solución salina, ya que el uso de otro tipo de soluciones produce precipitación de este fármaco.

No se recomienda su administración IM por tener una absorción muy lenta y posibilidad de precipitación local.

- Fosfenitoina.

Es un éster fosfatado, una pro droga metabolizada por fosfatasas alcalinas eritrocitarias y tisulares hepáticas.

Su uso es preferible ya que posee menor toxicidad al tener un pH de 8.8 lo cual se asocia a una menor toxicidad local (no produce síndrome de "guante purpura") y produce menos hipotensión arterial, por lo que su tasa de infusión puede ser más rápida.

Al ser soluble se puede diluir en cualquier solución.

No se recomienda su administración IM por tener una absorción muy lenta.

Se puede administrar de forma IM o IV.

Su costo es elevado. En Guatemala no se encuentra disponible.

- Acido Valpróico.

El ácido valpróico es un medicamento considerado de amplio espectro, eficaz contra las epilepsias tanto generalizadas como parciales.

En la actualidad se considera la primera elección contra las epilepsias de inicio generalizado y como alternativa en las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria [25, 26, 27, 28, 29]. Además es un medicamento de acceso rápido al cerebro (considerándose igual de rápido que el diazepam) que ha demostrado

una relación directa entre su actividad antiepiléptica y su concentración cerebral [2, 28, 29].

Posee un perfil seguro por lo que es más fácil su administración, no produce cambios hemodinámicos por lo que se recomienda su uso en pacientes hemodinámicamente inestables y no está limitada la velocidad de infusión.

Se puede administrar vía rectal o intravenosamente, no se precipita, por lo que puede ser diluido en cualquier solución.

No produce daño tisular si se extravasa [14, 29, 30].

Otros: lidocaína y paraldehído.

No tienen ventajas y sí más efectos colaterales serios que los fármacos mencionados previamente por lo que su uso ya no se recomienda.

c) Fármacos de tercera línea: min. 60-90

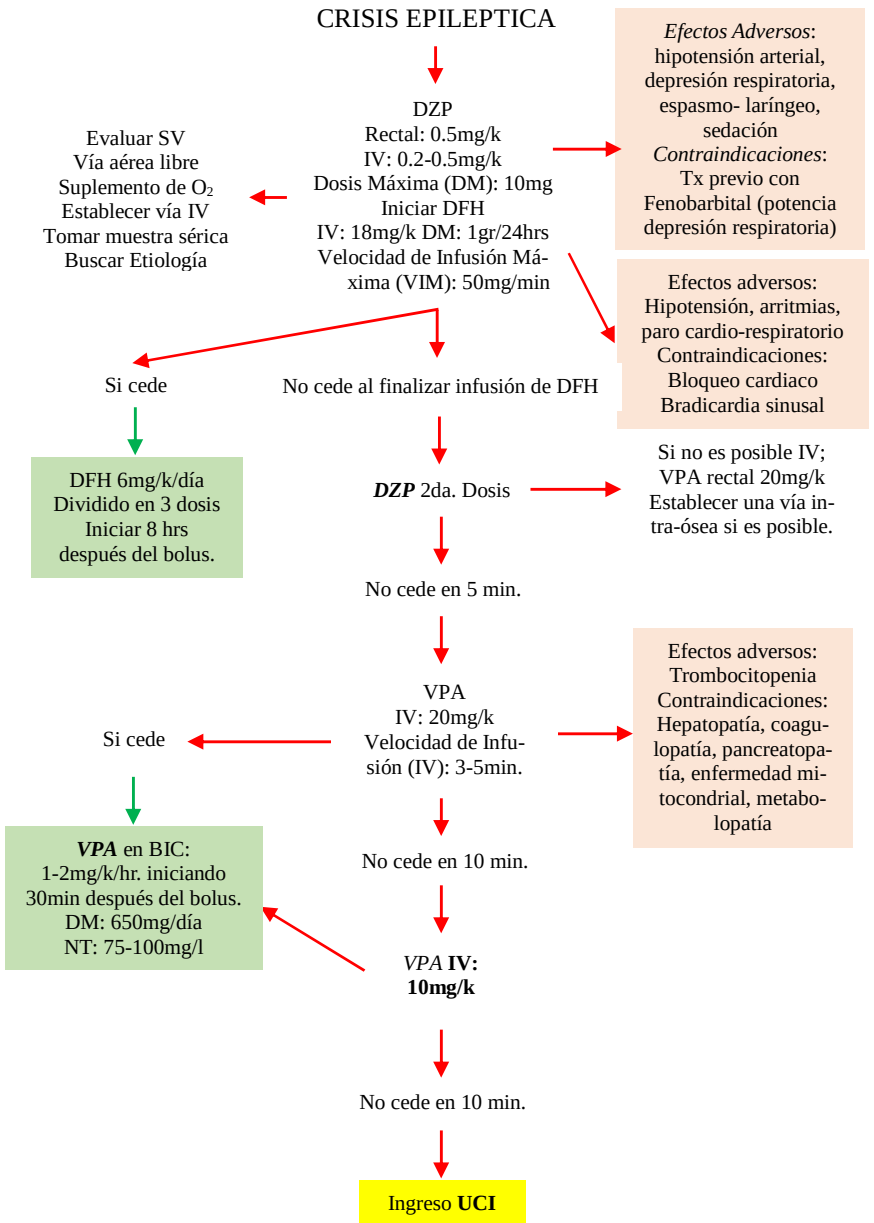
Fenobarbital:

Puede utilizarse como un fármaco de segunda línea en niños menores de 6 años de edad así como en pacientes alérgicos a difenilhidantoína o ácido valpróico.

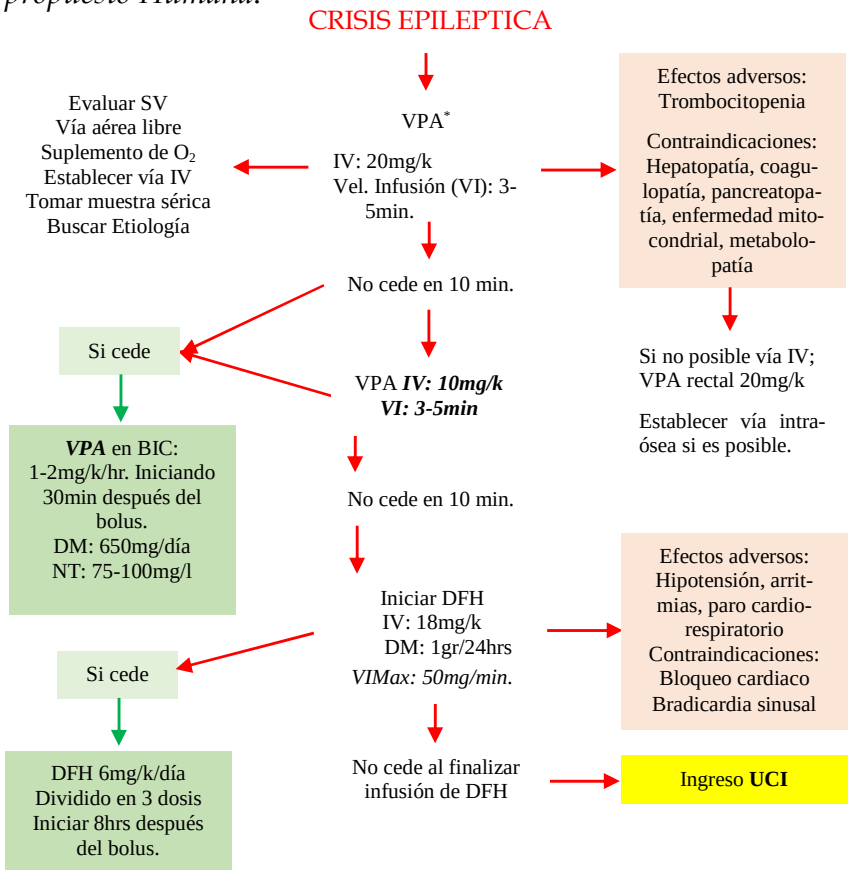
Su uso produce hipotensión arterial (secundaria a vasodilatación y depresión miocárdica), sedación y depresión respiratoria. Debe reducirse la tasa de infusión.

A veces se requiere intubación endotraqueal [31, 32, 33, 34].

Protocolo de manejo de paciente en estado epiléptico.



Protocolo de manejo alternativo de paciente en estado epiléptico propuesto Humana.



* Si se estaba recibiendo ácido valproico, pero se considera que la dosis era insuficiente, iniciar con bolus de 10-15mg/k/día.

** Si se pasa de ácido valproico PO a IV en bolus, dar la misma dosis diaria dividido en 4 dosis cada 6 horas. Si es en infusión continua, mantener la misma dosis diaria.

*** Si se pasa de IV a PO, mantener la misma dosis e iniciar la primera dosis al omitir la infusión continua, si se daba en bolus iniciar la dosis PO en el momento que corresponda la siguiente dosis IV.

Estado epiléptico resistente al tratamiento.

Se define como la falla en respuesta de los antiepilépticos de primera y segunda línea. Ocurre en el 9-31% de los pacientes en estatus epiléptico. En el tratamiento se utilizan fármacos GABAérgicos:

- Pentobarbital o Tiopental.

  Tiopental se metaboliza a pentobarbital y controla rápidamente las crisis. Ambos poseen una vida media corta, redistribución en tejido adiposo y musculo así como efecto inmunosupresor que predispone a infecciones nosocomiales. Se requiere intubación endotraqueal y generalmente el uso de vasopresores.

  Pentobarbital ha sido el antiepiléptico más utilizado en el tratamiento del estado epiléptico resistente al tratamiento, tiene mayor eficacia que el midazolam y el propofol, pero produce mayor hipotensión arterial de acuerdo a una revisión sistemática de varios estudios realizados por Claassen et al [35]. En el año 2001.

- Midazolam.

  Es una imidazobenzodiacepina que a un pH de 4 es insoluble, pero a pH fisiológico es liposoluble y cruza la barrera hematoencefálica. Posee una vida media corta (1 hr) y taquifilaxis por lo que se asocia con recurrencia de las crisis y necesidad de aumento de la dosis. Por su metabolismo hepático se debe ajustar la dosis en insuficiencia hepática. Midazolam tiene presentaciones para uso oral, intravenoso, intramuscular, sublingual e intranasal. Su costo es elevado. Midazolam es el antiepiléptico más utilizado

en el tratamiento de estado epiléptico no convulsivo refractario.

- Propofol.

Es un hipnótico no barbitúrico de vida media y duración cortas. Se considera más eficaz en el control de crisis que midazolam pero tiene una mayor mortalidad. No debe utilizarse en niños por el potencial riesgo de producir el síndrome de infusión de propofol (hipotensión arterial severa y acidosis metabólica severa) en niños con alteración enzimática metabólica. Su uso y suspensión pueden generar crisis convulsiva.

Otras formas de tratamiento del estado epiléptico incluyen: isofluorano al 1-2% (anestésico volátil), ketamina (neuroprotector bloqueador del receptor NMDA de glutamato), plasmaféresis, estimulación vagal, terapia electroconvulsiva y resección quirúrgica del foco epileptógeno. En un futuro otros antagonistas NMDA pudieran ser utilizados.

Pronóstico.

El paciente que presenta un estado epiléptico tendrá un riesgo mayor de recurrencia del mismo (13%), así como de desarrollar epilepsia (20-40%), EMT, encefalopatía crónica con atrofia cortical focal o difusa y daño cerebral con disfunción cognitiva, estado vegetativo persistente y hemiparesia.

La mortalidad global del estado epiléptico es de 10-20%. En edad pediátrica la mortal dad es del 2.5% en el adulto es de 14% y en el anciano de 38%. En el anciano es mayor debido a la presencia de neuroinfección y alteraciones metabólicas.

La mortalidad del estado epiléptico refractario es del 48% y solo el 29% de los pacientes regresan al estado previo. En el estado epiléptico refractario no existe diferencia en mortalidad de acuerdo al tipo de crisis, tipo de medicamento usado u objetivo de dosificación buscado. La mortalidad esta en relación directa con la etiología, edad, las complicaciones médicas y la sobre medicación (algunos autores consideran que la mortalidad per se al estado epiléptico es de solo el 2-5%, generalmente relacionada a arritmias cardiacas y muerte súbita secundarios a daño cardiaca simpáticamente mediado. La mortalidad es mayor en encefalopatía anoxo-isquémica, ancianos, caucásicos (pese a su menor incidencia en relación a los afroamericanos: mayor vulnerabilidad), pacientes con un mayor puntaje en la escala de APACHE-2, mayor duración del estado epiléptico, crisis aguda sintomática no relacionada a epilepsia y en centros de tercer nivel de atención, explicado por un mayor número de crisis sintomáticas en los centros de tercer nivel. La mortalidad es menor en crisis idiopáticas y criptogénicas.

Referencias

[1] Pellock, JM. *Status Epilepticus.* En Swaiman. KF. Ashwal, S. Eds. Pediatric Neurology: principles & practice, 3 ed. Mosby; 1999. p 683-91.

[2] Campistol J, Fernández A, Ortega J. Estado de mal convulsivo en el niño. Experiencia con valproato endovenoso. Actualización del protocolo de tratamiento. *Rev Neurol.* 1999; 29: 359-365.

[3] Aicardi J. Epilepsy and other seizure disorders. In: Aicardi J (Ed). Disease of the nervous system in childhood. 2nd Ed, Mc Keith Press, 1998. P. 598-604.

[4] Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology.* 1994; 44(8): 1403-1407.

[5] Cavazzuti GB, Ferraro P, Lalla M. Follow-up study of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol.* 1984; 26(4): 425-437.

[6] DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Bogos JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1995; 12(4): 316-325.
[7] Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: EPISTAR. *Neurology.* 2000; 55: 693-697.
[8] Arnautova EN, Nesmeianova TN. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1964; 5: 297-306.
[9] Orozco A, Senties H. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el servicio de urgencias. En: Manual de Terapéutica Medica y procedimientos de Urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran". McGraw Hill Interamericana 5ta edición, México D.F. 2006: 475-485).
[10] Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and comlications. *Epilepsia.* 2000; 41(suppl 2): S23-S30.
[11] Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM; Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia.* 42(6): 714-718.
[12] Lothman EW. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology.* 1990; 40(Suppl 2): 13-23.
[13] Sirven J. Management of status epilepticus. American Academy of Neurology, 53th Annual Meeting, 7DS.004-1/12, 2001.
[14] Giroud M, Gras D, Escousse R, Dumas R, Venaud G. Use of injectable Valproic acid in status epilepticus: a pilot study. *Drug Invest.* 1993; 5: 154-159.
[15] Holmes GL. Epilepsy and other seizure disorders. In: Berg BO (Eds.) Principles of Child Neurology. 1st Ed. Mc Graw-Hill; 1996. p273-275.
[16] Browne TR. The pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology.* 1998; 51(suppl 4): 2-7.
[17] Bleck TP. Advances in the management of refractory status epilepticus. *Crit Care Med.* 1993; 21: 955-957.
[18] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allef F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of Lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Eng J Med.* 2001; 345(9): 631-637.
[19] Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37: 682-688.
[20] Wyllie E. The treatment of epilepsy. Principles and practice. Lea & Febriger, Philadelphia. 1993.
[21] Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA, Coeytaux A, Galobardes B, Morabia A, Jallon P. Mortality after a first episode of

status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia.* 2005; 46(Suppl 11): 46-48.

[22] Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 508-518.

[23] Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of Lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA.* 1983; 249: 1452-1454.

[24] Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(12): 792-798.

[25] Edward F. New antiepileptic drugs. American Academy of Neurology. 1999 Annual Education Program.

[26] Adin J, Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Utilización de valproato por vía intravenosa. *Rev Neurol.* 1999; 29(8): 744-753.

[27] Herranz JL. Epilepsias. Tratamiento medicamentoso. En: Fejerman N, Fernández-Alvarez E, Eds. Neurología Pediátrica. 2ª Ed., Madrid: Panamericana; 1997. p.574-579.

[28] Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs.* 1994; 47: 332-372.

[29] Leppick IE, Sherwin A. Intravenous valproate efficacy and brain concentrations. *Neurology*. 1989; 39 (Suppl 1): S293.

[30] Czapinski P, Tercynski A. Intravenous valproic acid admistration in status epilepticus. *Neurol Neurochir Pol.* 1998; 32: 11-22.

[31] Treatment of convulsive status epilepticus. Recomendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA.* 1993; 270(7): 854-859.

[32] Shorvon SD. Handbook of Epiilepsy Treatment. Blackwell Publishing, 2nd ed. Oxford UK, 2005: 212-224.

[33] Shorvon SD. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.

[34] Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology.* 1988; 38: 202-207.

[35] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology.* 2001; 57(6): 1036-1042.

Capítulo 10

Cirugía de epilepsia como opción en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Juan Carlos Lara Girón

Neurocirujano (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, México).
Neurocirugía Funcional (Hospital General de México)
Cirugía de Epilepsia (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, México).
Director Médico del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
Miembro activo de la International League Against Epilepsy (ILAE).
Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG).
Miembro fundador de la Asociación para el tratamiento de la Espina Bífida (ASCAMEB).

✉ juancarlos.lara@humanagt.org

Resumen:

El objetivo de este capítulo es introducir al lector en los conceptos básicos de cirugía de epilepsia, explicar a grandes rasgos la complejidad y retos que deben afrontar a diario los miembros de un centro de epilepsia, para identificar y llevar a cabo responsablemente este tipo de procedimientos, que si bien es difícil, no es imposible hacerlo y no hay que considerar a la cirugía de epilepsia como un último recurso. En promedio se considera que alrededor del 30% de los pacientes con epilepsia van a llegar a ser refractarios al tratamiento médico en un momento dado. En la actualidad, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen, neurofisiología, neuroanestesia y microcirugía es posible mejorar gradualmente la calidad del diagnóstico y la seguridad en los procedimientos quirúrgicos, de tal manera que actualmente se pueden considerar los procedimientos de cirugía de epilepsia como una opción segura que debe tener no más del 5% de complicaciones y 0.4 % de mortalidad, sin embargo estos procedimientos deben hacerse en el contexto de un centro de epilepsia.

Palabras Clave:

Epilepsia, Cirugía de Epilepsia, Cirugía Funcional, Tratamiento quirúrgico de la Epilepsia.

Fig. 1.: Electrocorticografía transoperatoria.

El objetivo de este capítulo es introducir al lector en los conceptos básicos de cirugía de epilepsia, explicar a grandes rasgos la complejidad y retos que deben afrontar a diario los miembros de un centro de epilepsia, para identificar y llevar a cabo responsablemente este tipo de procedimientos, que si bien es difícil, no es imposible hacerlo y no hay que considerar a la cirugía de epilepsia como un último recurso.

En promedio se considera que alrededor del 30% de los pacientes con epilepsia van a llegar a ser refractarios al tratamiento médico en un momento dado.

En la actualidad, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen, neurofisiología, neuro-anestesia y microcirugía es posible mejorar gradualmente la calidad del diagnóstico y la seguridad en los procedimientos quirúrgicos, de tal manera que actualmente se pueden considerar los procedimientos de cirugía de epilepsia como una opción segura que debe tener no más del 5% de complicaciones y 0.4 % de mortalidad, sin embargo estos procedimientos deben hacerse en el contexto de un centro de epilepsia.

Manejo en un centro de epilepsia.

El proceso de selección debe ser parte del estudio en un Centro de Epilepsia de referencia que realice una evaluación multidisciplinaria de personal dedicado a este tipo de evaluaciones que permita que cada uno de los miembros del Comité de Epilepsia de Difícil Control desarrollen la experiencia necesaria y puedan hacer las recomendaciones pertinentes para el mejor manejo de cada uno de los pacientes, así estos comités deben contar al menos con uno o varios neurólogos clínicos, epileptólogos, neurofisiólogo, neurocirujano, psicólogo, psiquiatra y trabajadora social y la tecnología mínima necesaria para poder hacer un adecuado diagnóstico [1].

Se intenta reconocer áreas importantes:

- Área sintomatogénica: zona que da origen a los síntomas o signos ictales.
- Área lesional: zona en la que existe una lesión estructural demostrable por neuroimagen.
- Área irritativa: zona donde se originan los cambios epileptiformes inter-ictales.

- Área de inicio ictal: zona en la que se inicia la actividad reclutante ictal, determinada solo por estudios neuro-fisiológicos.
- Área epileptogénica: zona necesaria y suficiente para evocar las crisis y que resecada por completo lleva a la curación de la epilepsia. Esta zona sólo puede conocerse después establecido el resultado de la cirugía [2].

Se debe definir la refractariedad del paciente a los medicamentos anticonvulsivantes (MAE) previamente a su abordaje pre-quirúrgico esto supone la selección de anticonvulsivantes, adecuados al síndrome clínico del paciente, con controles y dosificaciones adecuadas, además hay que considerar aspectos psicosociales como ¿Qué alteraciones psiquiátricas, emocionales, conductuales tiene? ¿Cómo es su integración o adaptación a la vida escolar o laboral? ¿Qué tanta calidad de vida individual, familiar y social tiene el paciente en cuestión?

Resonancia magnética cerebral.

Se debe disponer de un resonador de al menos 1.5 tesla, para poder realizar resonancias magnéticas cerebrales con protocolo de epilepsia que incluya cortes perpendiculares al eje longitudinal del hipocampo de no más de 2 mm de grosor, con cortes coronales y axiales que permitan ver el parénquima completo en diferentes tipos de secuencias T1, T2, FLAIR, *invertion-recovery*, supresión de grasa, este tipo de estudios mejoran la sensibilidad y especificidad hasta en un 50% en nuestra experiencia, además la realización de un estudio con protocolo específico y la evaluación por expertos en un centro de epilepsia puede aumentar la sensibilidad para localizar lesiones focales de 39 a 91% [3].

El estudio de imágenes de resonancia magnética (IRM) tiene un valor predictivo positivo importante en pacientes a quienes se demuestra alteraciones estructurales como displasias corticales, malformaciones, tumores de bajo grado o esclerosis temporales [4].

El diagnóstico más frecuente en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es esclerosis hipocampal (EH) [5].

Además se pueden encontrar alteraciones o lesiones asociadas en amígdala 55%, corteza entorrinal y el fornix 25% [6, 7] también puede haber lesiones en el polo temporal que se ven como hiperintensidades en el T2 pesado en la sustancia blanca de esa área [8] así mismo, puede encontrarse además afección del tálamo y sustancia blanca que sugiere que la patología involucra una red tálamo hipocampal [9].

Video-Monitoreo-Electroencefalograma.

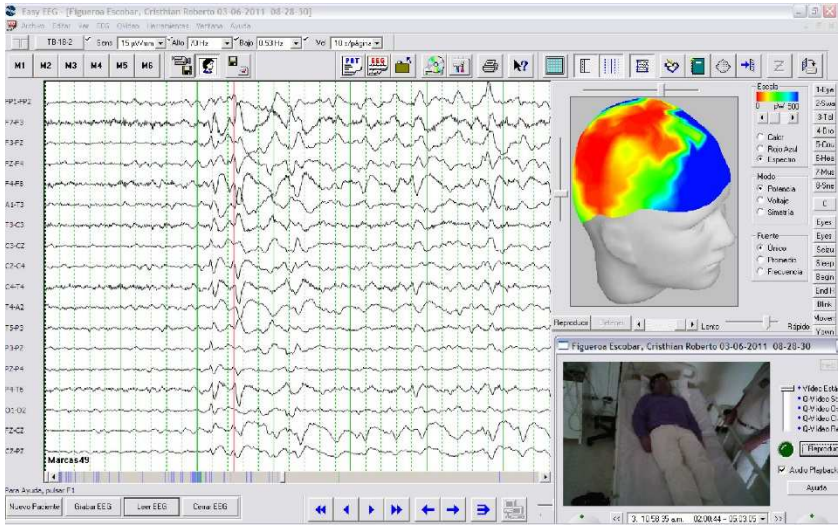


Figura 2.: Estudio de video-monitoreo-EEG crónico con supresión de medicación antiepiléptica donde se muestra la correlación eléctrica y se identifica claramente el inicio eléctrico de la crisis.

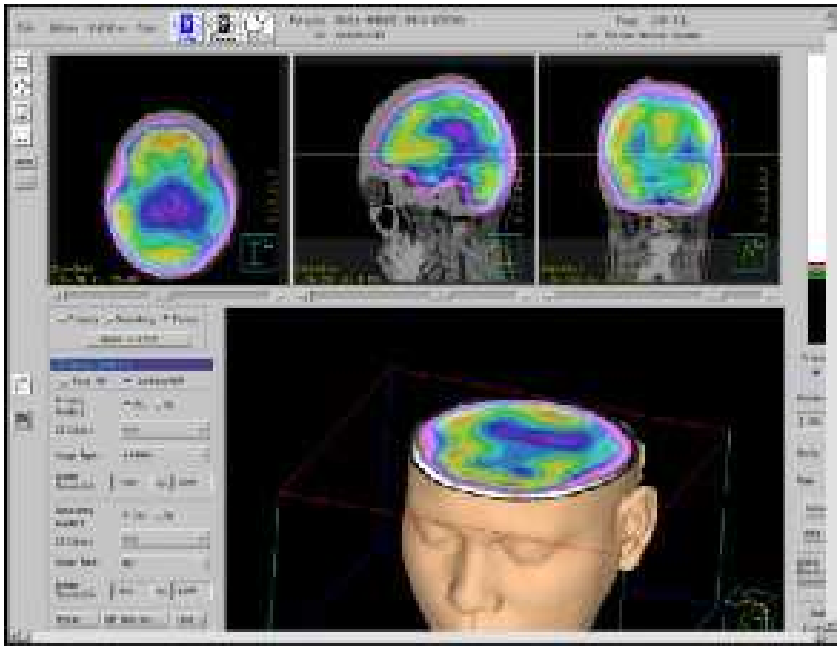
El estudio de Monitoreo de Video-EEG sigue representando el *gold* estándar en el análisis del proceso epiléptico, nos permite determinar el área de inicio ictal, delimitar al área epileptogénica y correlacionar la actividad cortical con las características clínicas de las crisis y por ende localizar topográficamente el área de inicio ictal y correlacionarlo con alteraciones estructurales en imagen (ver figura 2). Es de hacer notar que en la experiencia del grupo del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "Humana", este estudio permite demostrar que el diagnóstico clínico producto de la historia que dan los familiares es errado en un 55%. Esto implica que hay que ser muy cuidadosos en la historia clínica para definir la semiología probable de las crisis. Además, está descrito que los EEG inter-ictales pueden ser unilaterales en el 70-80% de los casos mientras que son bilaterales en el 20-30%. No necesariamente son focalizantes porque hay que considerar que estas descargas pueden encontrarse frecuentemente en pacientes con epilepsia frontal de la cara inferior o en epilepsia occipital [10, 11] mientras que en EEG ictales en ELT la presencia de puntas de 5-7Hz en esta área, tienen una probabilidad de ser localizadoras al lóbulo temporal del 85% [12].

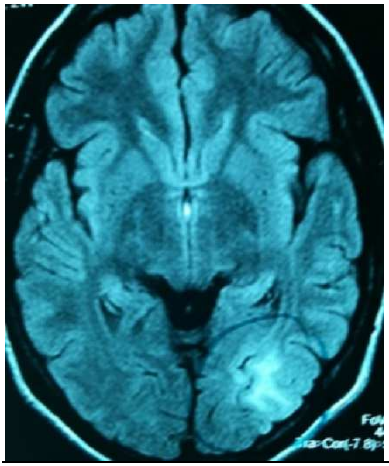
SPECT y PET

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) ictal y la tomografía por emisión de positrones (PET) interictal, son estudios metabólicos que deberían considerarse en casos de difícil diagnóstico. Sin embargo el factor limitante en nuestro medio es el costo elevado debido a la vida media de los marcadores radioactivos. Así, está definido que la sensibilidad del SPECT interictal puede llegar al 65% de los casos y se identifican como áreas de hipoperfusión localizada

(ver figura 3), mientras que el SPECT ictal puede tener una sensibilidad del 85% demostrando zona de hiper-perfusión incluso sin lesión estructural demostrable [13].

Mientras que con el PET se evalúa procesos bioquímicos y fisiológicos como metabolismo de la glucosa relacionado





↑*Figura 3.: Estudio de SPECT-CT interictal de un paciente con crisis parciales complejas con aura visual, nótese el área de hipoperfusión occipital izquierda que corresponde a displasia cortical focal parietooccipital izquierda.*

← *Figura 4.: IRM con protocolo de epilepsia en el paciente con displasia cortical focal descrito en la figura 3.*

con la actividad neuronal, usando FDG-PET se puede localizar zonas o áreas epileptogénicas correctamente hasta un 85% de los casos con IRM negativa [14].

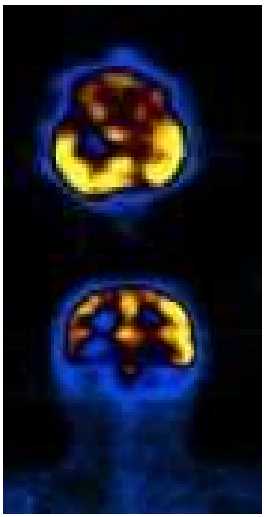


Figura 5.: Muestra de estudio de PET interictal de un paciente con crisis parciales complejas, con IRM normal y video-EEG positivo para foco temporal derecho. Se observa hipometabolismo en porción basal del lóbulo temporal derecho. El estudio histopatológico mostró displasia cortical en neocorteza temporal, mostrada en la figura 12 (página 273)

Neuropsicología y Psiquiatría

Se debe contar con personal de psicología capacitado para realizar pruebas psicométricas adecuadas para determinar los déficits funcionales pre y post quirúrgicos y apoyar al psiquiatra en el manejo y tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica asociada.

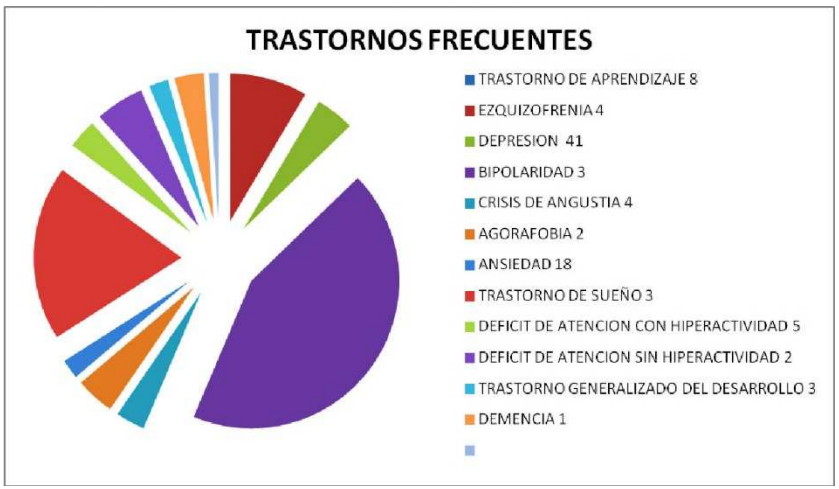


Figura 6.: Comorbilidad psiquiátrica en 230 casos de primer ingreso (ago-dic 2011). Fuente: Clínica de Psicología del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA".

En una serie de 230 casos estudiados en el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "Humana" en el 2011; se encontró que el 36.5% tenía una alteración psiquiátrica relevante que causaba agravamiento de la funcionalidad (ver figura 6), mientras que cuando se analizan los grupos de pacientes ya con diagnóstico de refractariedad esta frecuencia puede elevarse al 50% [15].

Test utilizado

Test	Evalúa
Screening Neurocognitivo Conductual (SNC)	Memoria: Memoria Visual Memoria Verbal Velocidad de procesamiento Funciones Ejecutivas Tiempo de Reacción Velocidad Psicomotora Atención Compleja Flexibilidad Cognitiva

Tabla 1.: Dominios neurocognitivos evaluados por el SCN

Las pruebas neuropsicológicas nos dan un perfil de las funciones cognitivas del paciente y el impacto de la epilepsia, en especial en la memoria de trabajo en pacientes con esclerosis mesial temporal (EMT), nos ayudan a identificar lateralidad o dominancia hemisférica e indican los patrones del estado de ánimo del paciente.

En un grupo de 10 pacientes operados se realizó pruebas psicométricas pre y 6 meses post-op, obteniendo los resultados mostrados en la figura 6. En la mayoría de casos el índice cognitivo aumenta después de la operación, de 10 casos evaluados, únicamente en 3 se observó un descenso del mismo.

Es importante notar, que cuando el índice aumentó, este lo hizo en un mínimo de 30% y en la mayoría de los casos el

aumento está alrededor de los 50% siendo el mejor de los casos duplicado, llegando a un 236% de aumento porcentual. Mientras que cuando desciende, lo hace en un menor nivel, siendo 7% el mayor de los casos. En promedio, tomando en cuenta todos los casos, el cambio porcentual del índice cognitivo del pre al post es de 69%. (Fuente: Clínica de Psicología, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA).

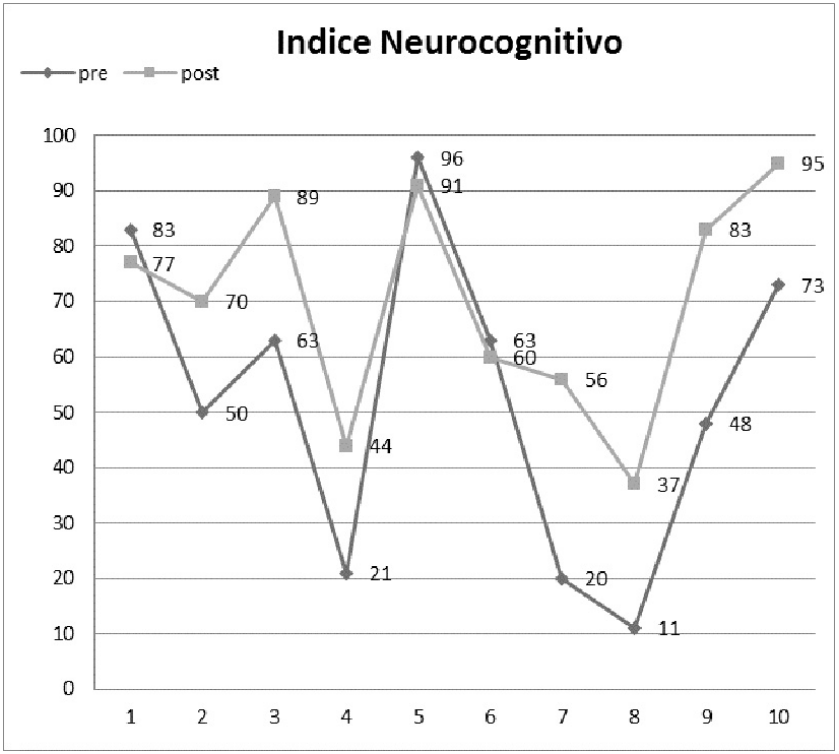


Figura 7.: Estudio neuropsicologico pre y post quirúrgico (6 meses) de 7 pacientes pre y post lobectomía temporal.

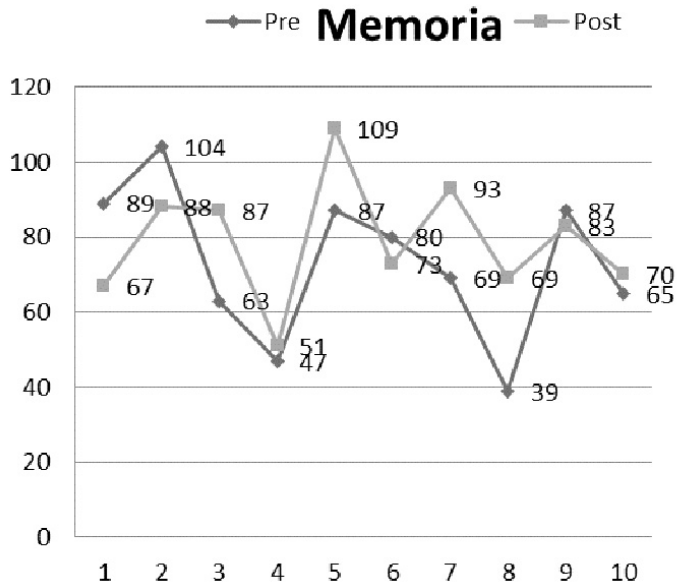


Figura 7.: En la evaluación de memoria post quirúrgica se puede observar que en la mayoría de los pacientes esta aumentó, de los 10 casos evaluados únicamente en 4 se observó un descenso de la misma. Se resalta que cuando la memoria aumentó, esta fue en un mínimo de 34% y en la mayoría de los casos el aumento fue alrededor de 10%. Llegando a un 79.9% de aumento porcentual. Mientras que cuando desciende, lo hace en un menor nivel, siendo 24%. Tomando en cuenta todos los casos, el promedio del cambio porcentual de memoria en pacientes post quirúrgicos fue de 13%.

Test de calidad de vida

El seguimiento en las mediciones de calidad de vida debe ser parte de la evaluación del paciente epiléptico en un centro especializado, los autores usan el test QOLIE-31 en adultos y QOLIE-AD48 en adolescentes y niños, y los resultados iniciales, por ejemplo, en los casos con ELT, muestran que al igual que lo descrito en la literatura la mejoría post

cirugía se relaciona directamente con el control de las convulsiones, sin embargo en todos los pacientes existe una mejoría en los aspectos psicosociales [16].

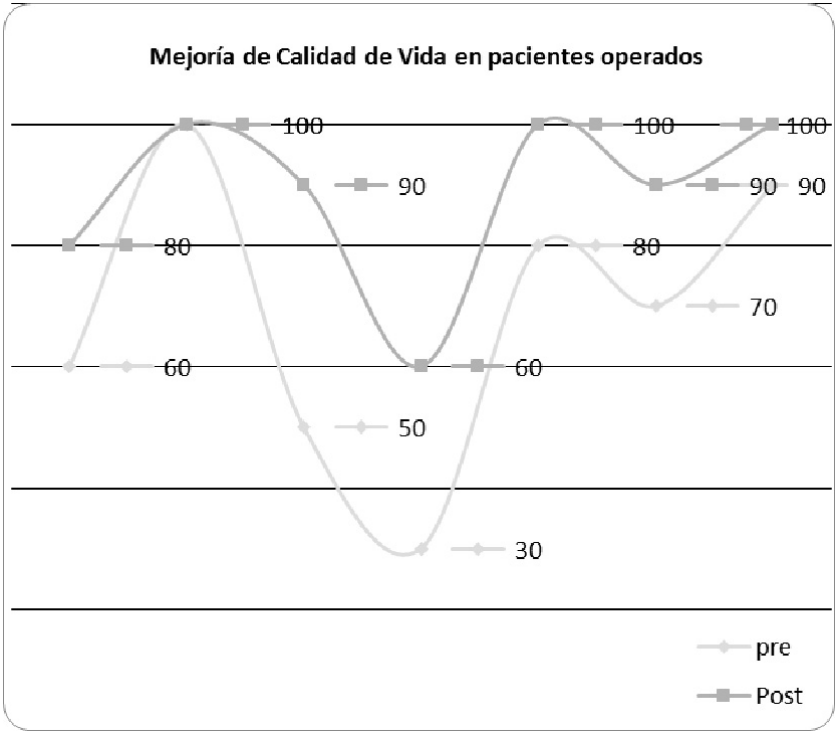


Figura 8.: Resultados Pre y Postoperatorios encontrados en el Cuestionario de calidad de vida, QOLIE-31 realizado a 7 pacientes operados en el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional de Humana. En la mayoría, de las personas que fueron sometidas a cirugía de epilepsia, luego de este procedimiento se observó que su calidad de vida aumento. De 7 casos evaluados, uno de los casos se mantuvo el mismo puntaje antes y después de la cirugía, sin embargo, cabe mencionar que este caso mantenía una buena calidad de vida. Es importante notar, que cuando el índice aumentó, éste lo hizo en un mínimo de 11% y en la mayoría de los casos aumento un 30% siendo el mejor de los casos duplicado llegando a un 100% de aumento porcentual. En ninguno de los casos de ha observado un deceso del porcentaje. En promedio, tomando en cuenta todos los casos, el cambio porcentual de Calidad de vida en pacientes operados en el pre y post es de 38.3 (Fuente: Clinica de Psicología Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "Humana")

El análisis a largo plazo debe hacerse en las condiciones mejor controladas posibles para garantizar la calidad del tratamiento, así en los centros de epilepsia se hacen estudios de seguimiento tanto para determinar la evolución de la enfermedad a tratar como de las capacidades intelectuales del individuo y como impactan en su calidad de vida (figura 8).

Además los servicios de psicología deben estar capacitados para dar apoyo emocional al paciente y su familia por los cambios que se presentan.

Objetivos principales de la cirugía de epilepsia

Una vez establecido el diagnóstico se procede a establecer el tipo de procedimiento ideal para el paciente.

Los objetivos principales de la cirugía de epilepsia en cualquiera de sus variantes deben ser:

1. Resecar el máximo tejido epileptogénico posible
2. Prevenir la resección de tejido sano
3. No resecar áreas importantes o elocuentes [2].

El neurocirujano tendrá que explicarle al paciente el alcance y las posibilidades de éxito del procedimiento quirúrgico, de tal manera que él y su familia tengan expectativas claras. Así mismo, hay que recalcar además que dado que solo uno de cada 4 pacientes libres de crisis pueden dejar de tomar medicación a largo plazo, esto no debe ser el objetivo del procedimiento, sino el control de las crisis producto de la resección de los focos epilépticos, lo que permitirán la mejor acción de los medicamentos anticonvulsivantes, y una mejor calidad de vida.

Escalas de medición.

Para cuantificar la evolución postquirúrgica de los pacientes epilépticos se ha establecido la escala de Engel basada en la frecuencia de crisis, también existen otras como la QOLIE-31 basadas en la calidad de vida pero no fueron hechas específicamente para pacientes epilépticos. Se critica a la escala de Engel por su dificultad para diferenciar los grados III-IV por lo que se ha propuesto otra clasificación que es la clasificación posquirúrgica de la ILAE [16].

Tabla 2. Escala de Engel Modificada [5, 17].

CLASE I: Libre de crisis incapacitantes (excluido período post-op, 1 mes) A. Completamente libre de crisis después de la cirugía. B. Sólo crisis parciales simples. C. Algunas crisis después de la cirugía pero libre de ellas desde al menos dos años. D. Crisis generalizadas sólo con retirada de anticomiciales.
CLASE II: Esporádicas crisis incapacitantes (casi libre de crisis) A. Inicialmente libre de crisis pero ahora esporádicas. B. Esporádicas crisis desde la cirugía. C. Crisis inicialmente más frecuentes pero en los últimos años esporádicas. D. Sólo crisis nocturnas.
CLASE III Mejoría Significativa A. Reducción significativa del número de crisis B. Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad del periodo de seguimiento pero no superior a dos años.
CLASE IV No mejoría significativa A. Reducción significativa de las crisis (entre 60 y 90%) B. No cambio apreciable C. Empeoramiento de las crisis

Procedimientos quirúrgicos

Existen básicamente tres tipos de procedimientos:

1- resecciones,
2- desconexiones y
3- estimulación cerebral

1. RESECCIÓN DE FOCO EPILEPTOGENO

Representa la mayor posibilidad de control completo de la epilepsia, debe realizarse en áreas no elocuentes y en epilepsias focales, incluye: lobectomías,
amigdalohipocampectomias,
resecciones neocorticales

La resección de lesiones que producen epilepsia secundaria (tumores, malformaciones del desarrollo cortical, malformaciones arteriovenosas, etc.) En este tipo de lesiones se debe identificar el área epileptogénica que no necesariamente se relaciona con el lugar de la lesión primaria [18].

Cirugía del lóbulo temporal

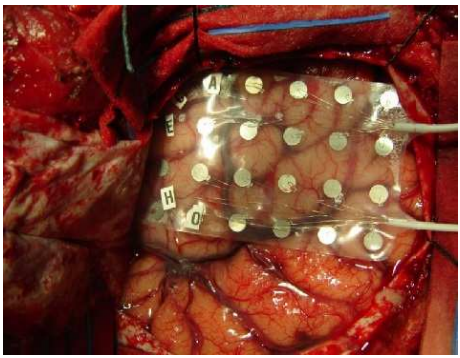


Figura 9. La imagen muestra una craneotomía fronto-temporal derecha con electrodos subdurales sobre la superficie lateral y el polo temporal, determinando focos señalados por las marcas a nivel de polo temporal (A, E, H, O), se procedió a hacer la lobectomía resecando completamente la neocorteza descrita y las estructuras mesiales del lóbulo temporal.

La cirugía del lóbulo temporal es la más frecuente entre los tipos de cirugía de epilepsia y la que tiene mejores resultados a largo plazo.

Hay series que hablan de 85% de pacientes libres de crisis, aunque la media es de 70% [19, 20]. Sin embargo a largo plazo puede caer al 61% según fue reportado en la serie de Montreal [21] (ver figura 10).

Además hay que considerar que la epilepsia refractaria del lóbulo temporal tiene mejor evolución si son operados como lo muestra Wiebe en un estudio controlado aleatorizado donde el 58% de pacientes sometidos a lobectomía temporal permanecían libres de crisis, mientras que en el grupo medico solamente el 8%; además, en este estudio, también se determinó que el grupo quirúrgico tubo mejor calidad de vida [22].

Así, las cirugías para epilepsia del lóbulo temporal pueden representar alrededor del 70% de las cirugías de epilepsia en los centros especializados y tal como se muestra en la figura 9, requiere la realización de una craneotomía que exponga las áreas a estudiar y siempre la realización de electrocorticografía (ECoG) para diseñar la resección y corroborar intraoperatoriamente la presencia de la zona epileptógena.

Las resecciones se dividen generalmente en dos tipos, lobectomía temporal anterior y amígdalo-hipocampectomía selectiva (AHS) y su realización está determinada por los hallazgos semiológicos, neurofisiológicos y estructurales.

Figura 10.: La imagen de Tellez & Wiebe muestra la distribución en frecuencia de procedimiento y los resultados finales en pacientes libres de crisis para los diferentes tipos de técnicas tanto paliativas como resecciones lobares corroborando la afirmación de que la lobectomía temporal es el procedimiento más frecuentemente realizado y el que tiene mejores resultados a largo plazo [22].

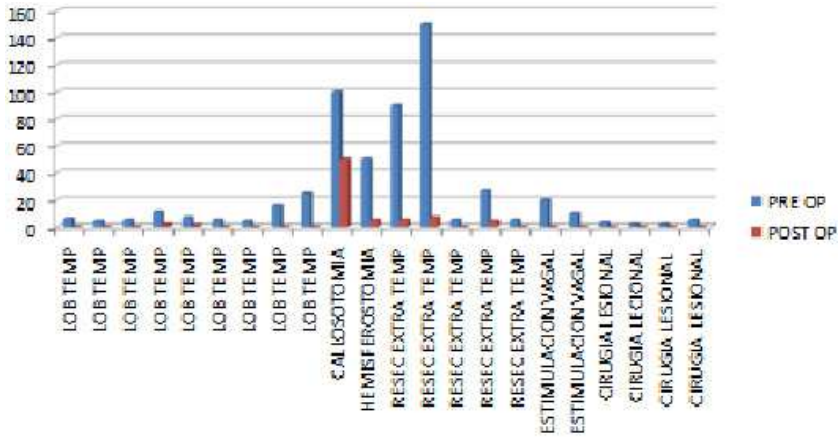


Figura 11. Frecuencia de crisis epilépticas en pacientes operados con evolución mayor a dos años, de un universo de 46 casos operados a marzo 2013.

De 46 casos operados se analiza el grupo de pacientes con más de dos años de evolución.

La resonancia con Esclerosis Mesial Temporal (EMT), así como el SPECT ictal con hiper-perfusión y el PET interictal con anormalidades metabólicas temporales tienen asociación positiva con buena evolución.

Sin embargo, la ausencia de lesión o la lesión bilateral no necesariamente excluye al paciente de tratamiento quirúrgico, incluso cuando existe EMT bilateral y con focos epilépticos bilaterales e independientes, hay posibilidades de que el paciente quede libre de crisis cuando se determina que al menos uno de los lados origine el 50% de las crisis, este estudio mostró que dos tercios de los pacientes operados estaban libres de crisis a los 4 años de seguimiento [23].

La neuropatología positiva ya sea EMT o tumores es predictiva en un 55% de pacientes libres de crisis. Mientras que una patología normal tiene un alto riesgo de recidiva [24, 25].

Los tumores más comúnmente asociados con esclerosis hipocampal son:

- Astrocitomas de bajo grado (46%)
- Ganglioglioma (21%)
- Oligodendroglioma (18%)
- Tumor neuroepitelial disembrioblastico (6%)
- Astrocitoma anaplasico (6%)
- Meningioma (3%) [26].

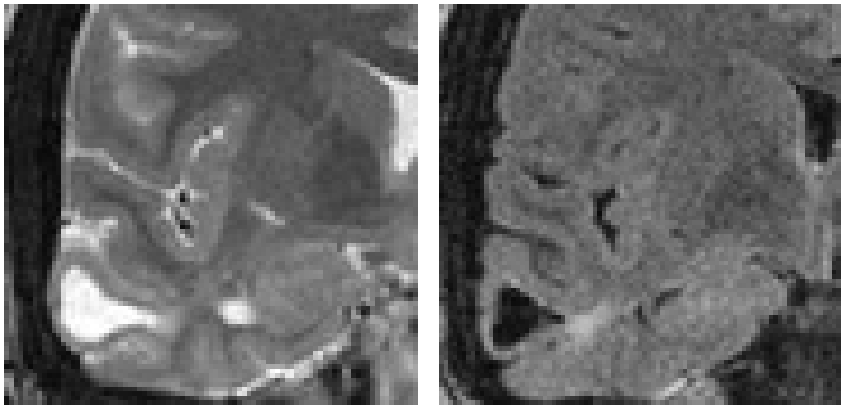
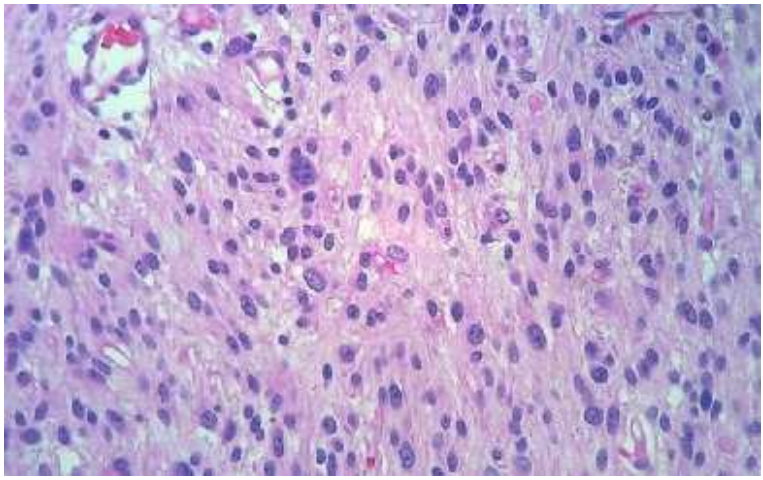


*Figura 11 Paciente femenino con crisis parciales complejas con ELT, **figura superior**, RM muestra lesión en giro T2 con área quística y afección de sustancia blanca.*
*Figura 12: **figura inferior**, muestra el estudio histológico del tejido resecado, a la paciente de la figura 11, evidenciando una lesión compatible con Ganglioglioma, el paciente se encuentra actualmente libre de crisis, en Engel Ia*



La displasia cortical asociada a esclerosis hipocampal es el diagnóstico histopatológico más frecuente en edad pediátrica y el tercero más frecuente en adultos con epilepsia temporal (Figura 13), 25% de las epilepsias refractarias sin

lesión demostrable en resonancia magnética se relacionan con displasia cortical difusa [27] y representa un reto para el equipo médico por la dificultad para determinar la presencia y extensión de la lesión la cual puede ser incluso multilobar, y porque frecuentemente no son demostradas en los estudios de imagen disponibles y su diagnóstico es un hallazgo histopatológico, además, la resección en estas condiciones se hace en base al mapeo con estimulación eléctrica cortical y monitoreo electrocorticografico transoperatorio o crónico únicamente.

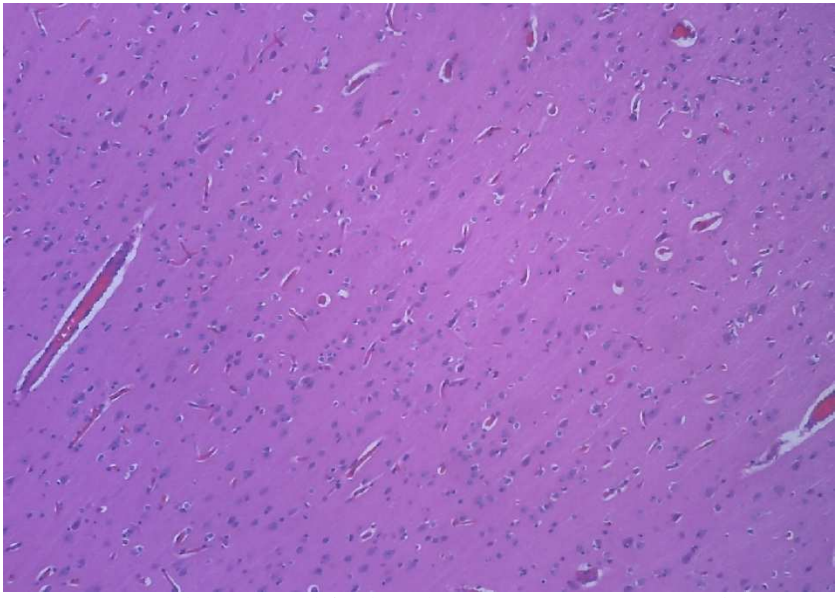


Figura 13.: Displasia cortical focal grado I en paciente con ELT, nótese la ausencia de laminación y la disposición radial de las neuronas.

En resumen, la cirugía del lóbulo temporal es el procedimiento más frecuente en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria, el 80% de estas es posible hacerlas a bajo costo siempre en el contexto de un centro de epilepsia capacitado para el análisis multidisciplinario de cada caso. En este sentido se debe considerar que hay casos no ideales y

que sin embargo se pueden beneficiar de los procedimientos por lo que es necesario informar adecuadamente a los pacientes y sus familias sobre las expectativas y los factores que las condicionan.

Las cirugías extra temporales

Las cirugías extratemporales ocupan un 20 a 30% de las cirugías con un porcentaje menor de resolución de crisis que regularmente en las diferentes series rondan en alrededor del 50%, estas, en ocasiones están más orientadas a un tratamiento paliativo. Sin embargo cada paciente es evaluado de forma particular con un objetivo determinado y un pronóstico que varía de acuerdo al tipo de epilepsia y a la concordancia de los tres pilares de la evaluación previamente descritos.

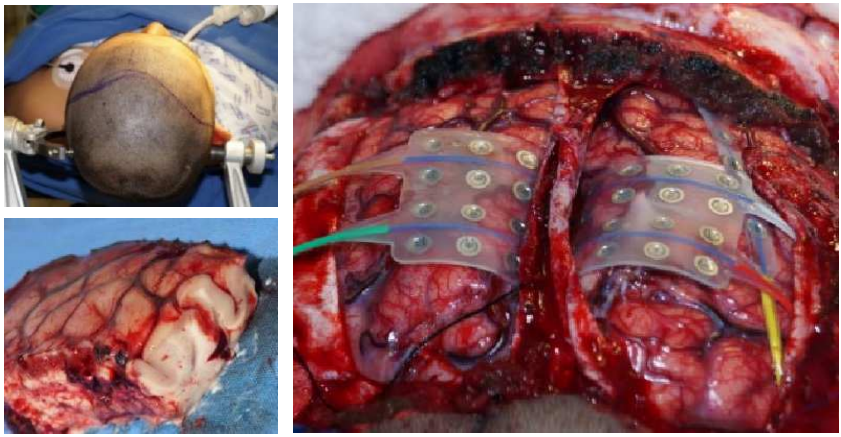


Figura 13.: ***Arriba-izquierda*** *muestra incisión bicoronal en paciente con epilepsia focal y EEG con actividad bifrontal.* ***Derecha,*** *Se realizó cirugía en dos tiempos con colocación de electrodos subdurales en ambos frontales medialmente, ventral y lateral Fase II, 48 horas de video-EEG, se identifica zona de inicio ictal frontomedial, en el área motora suplementaria izquierda. Cirugía resectiva en un segundo tiempo quirúrgico con técnica subpial-endopial. Diagnóstico histopatológico DCF IIA. Con permiso Dr. Mario Alonso.*

2. Desconexiones

Son procedimientos donde se trata de evitar la diseminación de la descarga epileptogenica, se usan cuando no es posible retirar la/las zonas epileptogénicas, caso que se puede dar por la imposibilidad de localizarlo en este rango se incluyen la callosotomia, hemisferectomia, transección subpial multiple,

3. Procedimientos de estimulación

Figura 14. Muestra electrodo colocado alrededor del nervio, se observa la vena yugular interna y la arteria carótida traccionada para exponer el nervio en su trayecto cervical.

Son técnicas donde se requiere el implante de un sistema de emisión de micropulsos, que emite descargas a diferentes blancos, así el procedimiento más usado en la actualidad es la estimulación del nervio vago (ENV), mientras la que la estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral puede hacerse en diferentes blancos del cerebro, así, existen estudios estimulando el núcleo centromediano [28], estimulación de núcleos anteriores del tálamo, núcleo subtalámico (NST), cerebelo [29] e hipocampo [29] para epilepsia focal, mientras que se promueve la estimulación de núcleo centromediano para epilepsias generalizadas [29]. Neuropace, estimulación periférica externa, etc.

Papel de la Radiocirugía en Cirugía de epilepsia:

Otras técnicas incluyen la lesión de la zona epileptogénica por medio del uso de emisores de radiación con técnicas de radiocirugía que consiste en la descarga de una dosis de radiación en el blanco definido con exactitud de decimas de milímetro guiada estereotácticamente ya sea con el uso de aceleradores lineales que emiten rayos X ó emisores de rayos gamma (gamma knife) actualmente en uso en casos selectos.

Regis y cols. consideran que el efecto a largo plazo puede ser similar, sin embargo es un dato que aún se debe confirmar, se ha visto como inconveniente principal que puede haber un agravamiento de la frecuencia e intensidad de crisis en los primeros 12 a 18 meses post tratamiento y los resultados finales no se pueden evaluar antes de los 2 años [30]. La experiencia acumulada en diversos centros en el mundo ha hecho recomendaciones específicas sobre su uso, el control de crisis por debajo del estándar de la cirugía abierta y las complicaciones que pueden ser muy serias e incapacitantes.

Experiencia en Guatemala

***Epilepsy surgery in Guatemala:* Our experience in six years.**
Lara JC, Perez JM, Gálvez H, Ramírez G, Leon J, Jerez A, Pineda V, Rodenas G.

Epilepsy Center and Functional Neurosurgery of Humana Association, Guatemala.

Herrera Llerandi Hospital, Guatemala City, Guatemala.

Proceedings of the 30th International Epilepsy Congress, June 23-27, 2013. Montreal

Hay pocos centros históricamente diferenciados como el del Instituto Neurológico de Montreal, Cleveland, Yale, entre otros y en América Latina hay solamente en Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México y recientemente Uruguay y República dominicana y Guatemala, este último con el apoyo del Programa Prioritario de Epilepsia de México [30] que se estructura en el año 2005 a partir de lo cual existe un trabajo de implementación del equipo humano y tecnológico que culmina en julio del 2006 con la primera cirugía.

En junio del 2013, en el 30th Congreso Internacional de Epilepsia, celebrado en Montreal, se presentó la experiencia del grupo de Humana en Guatemala desde 2006 a enero 2012, con los datos siguientes:

De un universo de 3648 pacientes, se estudiaron 239 pacientes clasificándose como epilepsia refractaria en el periodo descrito, fueron sometidos al protocolo de estudio en el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional de Humana, este incluye la evaluación del epileptologo, neuropsicologo, neurocirujano, neuroradiologo, neurofisiólogo, psiquiatra y trabajadora social, además de la realización de resonancia magnetica de 1.5 tesla con protocolo de epilepsia incluyendo cortes en T1, T2, FLAIR y otros, video-EEG y en casos seleccionados SPECT-CT interictal con reconstrucción tridimensional, interictal y un caso de PET cerebral interictal, estudios de evaluación neuropsicológicos pre y post cirugía en todos los pacientes quirúrgicos. Además debió de disponerse de recursos tecnológicos mínimos para la realización de los procedimientos, como equipo de microcirugía, electroencefalógrafo para realizar ECoG intraoperatoria con electrodos subdurales y un sistema de cirugía estereotáctica que fue necesario desarrollar localmente para una eventual colocación de electrodos de profundidad [31].

Se realizaron 73 video-EEG con supresión de medicamentos, se implantaron electrodos subtemporales en 2 pacientes, 38 electrocorticografias intraoperatorias, 2 electrocorticografias crónicas de 72 hrs. De los 41 pacientes operados todos se monitorizaron por neuroanestesiologo con anestesia general balanceada, el monitoreo incluyo medición de presión arterial no invasiva, EKG, pulso, temperatura y sonda Foley, BIS, oximetría y monitoreo neuromuscular , en algunas ocasiones se realizó monitoreo invasivo con línea arterial para el análisis de gases arteriales transoperatorios, se tomaron datos antropológicos y demográficos, diagnostico, tratamientos MAE, hallazgos de IRM, PET, SPECT interictal, procedimiento quirúrgico realizado y complicaciones perioperatorias. 7 pacientes no se tomaron en cuenta porque tenían menos de 6 meses de seguimiento post operatorio al momento de realizar el estudio.

Resultados: en el monitoreo de video-EEG se detectaron 40 áreas epileptogenicas (AE) en el lóbulo temporal, 21 AE frontales, 1 AE parietal izquierda, 3 multifocales, 1 epilepsia hemisférica, 1 epilepsia generalizada, 6 pseudocrisis. De las 40 AE temporales, 19 fueron de predominancia derecha, 15 fueron izquierdas y en el resto no se pudo determinar lateralidad.

El grupo quirúrgico incluyo 15 lobectomias temporales derechas, 8 lobectomias temporales izquierdas, 1 hemisferectomia, 1 callosotomia 1 lesionectomia más corticectomia parietal izquierda (con cirugía en 2 tiempos), 3 lesionectomias con corticectomias frontales, 2 corticectomias temporales y 3 casos tratados con estimulación del nervio vago (VNS).

Los diagnósticos del grupo quirúrgico fueron los siguientes: 5 displasias corticales, 3 esclerosis mesiales temporales,

un tumor de bajo grado en hipocampo derecho, 1 ganglioglioma en neo-corteza temporal, un síndrome de Angelman (con diagnóstico genético) el cual tenía alteraciones en el espectro autista, un síndrome de Rassmusen (por diagnóstico patológico) una lesión parietal post-trauma, una esclerosis tuberosa, tres pacientes con epilepsia clínicamente focal sin localización en video EEG ni lesión en RM fueron implantados para estimulación vagal, 5 pacientes con displasia cortical focal no diagnosticada antes de la cirugía asociada a esclerosis temporal mesial fueron detectados en el estudio de patología

Evolución de la epilepsia: 17 pacientes post lobectomía temporal están en Engel I, 4 post lobectomía temporal están en Engel II, 1 post callosotomia estuvo en Engel II hasta su muerte 12 meses después por complicaciones de una infección por virus A-HINI, un paciente post hemisferostomia está en Engel II, 1 paciente post lesionectomia parietal izquierda está en engel II, 2 post lesionectomia frontobasal en Engel II y uno en Engel III, 2 corticectomias temporales están en Engel I, 2 de los pacientes tratados con estimulación vagal están en Engel I y el otro en Engel II.

Evolución funcional: 13 de los pacientes post lobectomía mejoraron significativamente en los test comparativos en memoria a largo plazo y memoria de trabajo. El paciente post callosotomia que presentaba desordenes en el espectro autista mejoro notablemente luego de la cirugía tanto en su función como en el control de crisis. El paciente con epilepsia parietal izquierda mejoro en los test de lenguaje, memoria y calidad de vida.

Complicaciones: Las complicaciones que se presentaron fueron 1 caso con un episodio de agitación y delirium post

lobectomía temporal derecha que se resolvió con medicación en 72 horas, 1 caso con un episodio de psicosis post lobectomía temporal izquierda tratado por el psiquiatra (asociado a componente psiquiátrico preoperatorio), un niño presentó preoperatoriamente acidosis metabólica corregida subsecuentemente.

Conclusiones

La cirugía de epilepsia es posible hacerla en Guatemala con los recursos actuales manteniendo controles de calidad internacionales.

Los mejores resultados al igual que las series mundiales se obtuvieron con la lobectomía temporal y cuyos efectos se han mantenido a lo largo del tiempo, así mismo es posible hacer virtualmente todas las técnicas de cirugía de Epilepsia.

Referencias:

[1] Comisión Latinoamericana de Cirugía de Epilepsia. Protocolo de requerimientos mínimos para el diagnóstico y la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. En: Campos MG & Kanner AM. Epilepsias diagnóstico y tratamiento. Ed Mediterráneo 2004 cap 40. 597-602.

[2] Lüders HO, Engel J & Munari C. General Principles. En: Engel J. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd Ed. New York: Raven Press, 1993.

[3] J von Oertzen. H Urbach, S Jungbluth, *et al.* Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients qith refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 643–647.
[4] Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647–652.
[5] Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, *et al*. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg*. 2009; 110(6): 1135-1146.
[5] Miller La, McLachlan RS, Bouwer MS, *et al.* Aygdalar sclerosis: preoperative indicators and outcome after temporal lobectomy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(9): 1099-1105.
[6] Kuzniecky R, Bilir E, Gilliam F, *et al*. Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy: evidence for fornix atrophy. *Neurology*. 1999; 53(3): 496-501.
[7] Bonilha L, Kobayashi E, Rolden C, *et al.* Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(12): 1627-1630.
[8] Bonilha L, Rolden C, Castellano G, *et al.* Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage.* 2005; 25(3): 1016-1021.
[9] Jeha LE, Nsaim I, Bingaman W, *et al.* Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007; 130(pt2): 574-584.
[10] Bluyme WT, Wiebe S & Tapsell LM. Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain.* 2005; 128(pt 5): 1209-1225.
[11] Foldvary , Klem G, Hammel J, *et al.* the localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology.* 2001: 57(11): 2022-2028.
[12] Velasco TR, Wichert- ANA L, Leite JP, *et al.* Accuracy of ictal SPECT in mesial temporal lobe epilepsy with bilateral interictal spikes. *Neurology*. 2002; 59(2): 266-271.
[13] Ryylin P, Bouvard S, Le Bars D. *et al.* Clinical utility of flumazenil-PET versus (18F)fluorodeoxiglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain.* 1998; 121(Pt11): 2067-2081.
[14] Telles-Zenteno JF, Dhar R, Hernández Ronquillo L, *et al.* Long term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain.* 2007; 130(pt2): 334-345.
[15] Aull-Watschinger S, Pataraia E, Czech T & Baumgartner C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal love epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2008; 49(8): 1308-1316.
[16] Wiebe S, Blume WT, Girvin J & Eliasziw M. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy Study group. A randomized trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Eng J Med.* 2001; 345(5): 311-318.

[17] Jooma R, Yeh HS, Privitera MD, et al. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg* 1995; 83: 231-236.
[18] Campos MG & Kuester G. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal. En: Campos MG, Kanner AM. Epilepsias diagnóstico y tratamiento. Ed Mediterráneo, 2004. Cap. 42. 603-620.
[19] Spencer S, Huh L. outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.* 2008; 7(6): 525-537.
[20] Telles-Zenteno JF, Dhar R & Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2005; 128(pt5): 1188-1198.
[21] Wiebe S. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Eng J Med.* 2001; 345(5): 311-318.
[22] Sirven JI, Malamut BL, Liporace JD, *et al.* Outcome after temporal lobectomy in bilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1997: 42(6): 873-878.
[23] Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, *et al.* Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: Clinical radiological and histopatological findings in 178 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1995; 58: 666-673.
[24] Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, *et al.* Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free respective epilepsy surgery. *Neurology.* 2003; 61: 445-450.
[25] Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, *et al.* Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology.* 2003; 61(5): 636-641.
[26] Li LM, Fish DR, *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 59: 384-387.
[27] Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedialthalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 18(6): 495-513.
[28] Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleos of the thalamus for the treatment of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 18(6): 495-503.
[29] Regis J, Rey M, Bartolomei F, *et al.* Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia.* 2004; 45(5): 504-515.
[30] Alonso M, et al.Tratamiento Quirúrgico de la Epilepsia. En: Epilepsia, Programa prioritario de Epilepsia Sector Salud Mexico, Rubio donnadieu F, Alonso M. et al, cap XII:145-162
[31] Lara JC, Hernandez D, Alonso MA. Desarrollo de un aparato estereotáctico con el sistema de arco centrado. *Arch Neurocien.* 2005; 10(3): 196-202.

Capítulo 11

Problemas psicosociales en la epilepsia

Resumen:

La epilepsia es una enfermedad de origen orgánico cuya causa fundamental reside en la actividad eléctrica anormal del cerebro. Se trata de una afectación crónica de patogenia diversa, caracterizada por crisis eléctricas recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas que pueden estar asociadas con varias manifestaciones clínicas y paraclínicas de forma eventual. Si bien la clasificación de las crisis epilépticas se basa en criterios estrictamente neurológicos, a los psicólogos no es ajena esta problemática por las alteraciones psíquicas que se asocian a los distintos tipos de ataques epilépticos.

Palabras Clave:

Epilepsia, Cognición, Impacto psicológico de la epilepsia

Sandra Gabriela Rodenas

Licenciada en Psicología.
Psicología cognitiva.
Departamento de Neuropsicología y Psicología cognitiva, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

✉ *gabriela.rodenas@humanagt.org*

La epilepsia es una enfermedad de origen orgánico cuya causa fundamental reside en la actividad eléctrica anormal del cerebro. Se trata de una afectación crónica de patogenia diversa, caracterizada por crisis eléctricas recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas que pueden estar asociadas con varias manifestaciones clínicas y paraclínicas de forma eventual. Si bien la clasificación de las cri-

sis epilépticas se basa en criterios estrictamente neurológicos, a los psicólogos no nos es ajena esta problemática por las alteraciones psíquicas que se asocian a los distintos tipos de ataques epilépticos [1].

El análisis de las series médicas de pacientes con epilepsia revela que alrededor de una tercera parte de los mismos sufre dificultades de adaptación social (familiares, escolares, laborales, matrimoniales y otras). En el estudio de esta dificultad social hay que considerar dos tipos de variables: las imputables al individuo (intensidad de las crisis, defectos neurológicos o psicológicos asociados), y las variables dependientes de la sociedad (rechazo social excesivo, comportamiento adverso de ciertos grupos sociales, etcétera) [2].

Es común en estos pacientes, encontrar trastornos psicológicos que afectan su bienestar general. Existen muchos factores que se afectan cuando una persona tiene un padecimiento como lo es la epilepsia, la persona puede enfrentarse a muchas complicaciones que influyen su nivel de calidad de vida.

Una persona con epilepsia aprende que algo anda mal en su cerebro y desde luego tiene muchos temores y fantasías que van a ser reforzadas por la actitud ansiosa de sus padres, la toma de medicamentos, las visitas periódicas al médico, etc. Si a todo esto se le unen los extraños síntomas que experimenta, la incomprensión de sus hermanos y familiares y de la escuela, el paciente no tiene a donde ir en busca de apoyo y confirmación de su propio valor [3].

La mayoría de las personas con epilepsia llevan vidas aparentemente normales, sin embargo, esta condición puede y, de hecho, afecta la vida diaria de los pacientes, sus familias

y sus amistades. Las personas que sufren crisis graves resistentes al tratamiento, además tienen aumento del riesgo de sufrir deterioro cognitivo o trastornos psicológicos, especialmente si las crisis se iniciaron temprano en la niñez. Estos deterioros o trastornos pueden estar relacionados con las condiciones subyacentes que causaron la epilepsia o con el tratamiento contra para este padecimiento y no necesariamente con la epilepsia misma.

Niñez y adolescencia

En los tres primeros años de vida es evidente el crecimiento rápido en los tres ámbitos del desarrollo humano: ámbito biofísico, ámbito cognitivo y ámbito socio afectivo [4]. Por lo que es importante en esta etapa poder estimular al niño para el buen desarrollo de las mismas, es importante luego de una evaluación del desarrollo, observar cuales son logros que ha alcanzado el niño y si tuviera alguna limitación subyacente a la epilepsia.

Los padres de los pacientes con epilepsia a menudo se sienten culpables y ansiosos, aunque no existe ninguna base para sus sentimientos. Estos suele conducir a que sobreprotejan a sus hijos [5]. Es importante que los niños con epilepsia vivan una vida lo más normal posible, para que puedan vivir una vida adulta plena. En un ambiente donde se sientan seguros y en el cual se les desarrollen sus actividades físicas, como sociales.

Cuando el niño o adolescente que padece epilepsia es sobreprotegido se limita el desarrollo social que implica aprender determinadas actividades sociales y procesos conductuales que comportan, pues, el aprendizaje de hábitos sociales (comer, vestirse…) y habilidades sociales (dialogar, hablar, dar las gracias, pedir perdón…) [3]. Por tal

caso, es de suma importancia la psicoeducación a padres de familia, en cuanto a las limitaciones de sus hijos y que puede realizar una vida lo más normal posible.

La epilepsia influye en su doble vertiente de enfermedad crónica y enfermedad del sistema nervioso. Los niños epilépticos presentan más trastornos psicológicos que los niños con otra enfermedad crónica como por ejemplo el asma [6]. Por el contrario, al compararlos con los que sufren otra enfermedad crónica del sistema nervioso como la migraña, se ha observado que la prevalencia de ansiedad y depresión es similar en ambas [7].

El ámbito donde con más frecuencia repercute la epilepsia infantil es el escolar. Los principales mecanismos cognitivos básicos alterados son: el tiempo de reacción, la atención y la memoria además de disfunciones corticales específicas [8, 9, 10].

El niño con epilepsia suele ser sobreprotegido y se obstaculiza el desenvolvimiento de sus potencialidades individuales. La excesiva protección va cada vez más aislando al niño de sus compañeros. Poco a poco, va siendo identificado como "solitario", "irritable", "falto de interés", e "impopular". La adaptación relativamente mala y la lentitud en el aprendizaje que presenta el niño con epilepsia no suele ser consecuencia directa de su enfermedad [16].

En la adolescencia, los problemas propios de la edad llegan a complicarse significativamente. La necesidad de independencia y de identidad entran en contradicción no solo con el control familiar, sino con restricciones que, necesariamente, la enfermedad impone: medicación sistemática, abstinencia etílica, evitación de situaciones riesgosas, entre otras. A partir de ello, suele aparecer la frustración al no

poder seguir el estilo de vida de sus contemporáneos. En estos casos la excesiva ansiedad de los padres influye sobre los jóvenes haciéndolos especialmente vulnerables, con baja autoestima, escasa confianza en sí mismos y excesiva dependencia familiar, lo que va a originar rendimientos escolares inferiores a las posibilidades reales [11].

Adultez

Cuando el adulto con epilepsia recibe un tratamiento integral eficaz, no tiene prácticamente limitaciones en su vida personal. Tanto la esfera laboral, como la recreación, sexualidad e interacciones familiares, pueden discurrir de manera normal, sin embargo, muchas veces aparecen serias dificultades. Aquel niño sobreprotegido, aislado y consciente de su condición de "diferente", que diera lugar a un adolescente "rebelde", se convierte ahora en un adulto pesimista y agobiado ante la posibilidad de sufrir una crisis. Poco a poco va enucleándose una representación familiar y social de la enfermedad predeterminada por una vivencia de inseguridad y descontrol [12].

Los aspectos psicosociales asociados a la epilepsia todavía se desconocen con profundidad, aunque inciden directa e indirectamente en el tratamiento de la enfermedad. La epilepsia no es un estigma, ni una enfermedad 'mágica', pero en la actualidad el rechazo social y laboral resulta evidente; prueba de ello es la ocultación de la enfermedad por temor a ese rechazo. A pesar del papel secundario que ocupan los aspectos psicológicos en la asistencia sanitaria, resulta difícil negar la existencia de sufrimiento psíquico y la presencia de alteraciones psicopatológicas en quienes sufren la enfermedad. La epilepsia se ha considerado, hasta hace relativamente poco tiempo, una enfermedad mental. En la novena

revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9) de 1978, la epilepsia ya no aparece como una enfermedad mental [13]. Hoy día se considera una enfermedad neurológica [14].

Las personas que sufren de epilepsia, se ha observado que tienen varias limitaciones, entre las más importantes se observan las laborales, educativas, sociales, jurídicas, entre otras.

Es importante que los pacientes mantengan una atención médica multidisciplinaria, ya que el padecer epilepsia, implica una serie de complicaciones subyacentes al padecimiento.

Queda claro que las autolimitaciones, el impacto emocional y psicológico y la infravaloración de la autoestima, están presentes en la realidad del sujeto epiléptico con su entorno. El profesional tratante no puede menos que conocer esta situación y evitar conductas y actitudes que tiendan a agravarla. Si el diagnóstico de epilepsia parece amputar las posibilidades de autonomía individuales, una valoración médica muy restrictiva y un tratamiento agresivo o de difícil implementación para la inserción social puede ser tanto o más devastadoras que el primero [15].

En cuanto a la relación con el ambiente, es bien sabido que la epilepsia no trae la simpatía y la comprensión de las personas de la misma forma que otras discapacidades menos visibles, Por lo contrario, muchas personas se horrorizan cuando presencian una crisis convulsiva o una crisis parcial compleja [4].

La inadaptación social y los inadecuados estilos de vida constituyen males comunes que afectan al paciente con epilepsia. Se requiere no solo de una atención especializada,

para sobrepasar tales dificultades, sino, además, de la colaboración estrecha de los familiares, para conseguir los objetivos propuestos [15].

Con frecuencia se genera aislamiento social pues la comunicación queda limitada a la pareja y se convierten en seres totalmente dependientes. Incluso, la familia contribuye a dicha situación al mantener al paciente alejado de sus problemas cotidianos, con la intención de evitarle "preocupaciones", que puedan desencadenar nuevos ataques. Ello contrariamente enfatiza o refuerza los sentimientos de inutilidad [15].

La familia

El afrontamiento familiar a la epilepsia se refiere al comportamiento grupal relativamente estable que exhibe una familia ante la presencia de esta enfermedad en uno de sus integrantes [16]. Para comprender cómo se genera el problema social de la epilepsia y su repercusión negativa en la calidad de vida de las personas que la padecen, es necesario considerar el significado especial que adquieren los aspectos relacionados con el entorno familiar [17].

En este sentido se valoran la sobreprotección, el rechazo y la escasa autonomía personal. También se toma en cuenta si la familia opta por la automedicación, las prácticas espirituales o religiosas en sustitución del tratamiento médico y si su comportamiento en general no favorece el ajuste psicosocial del paciente. En la epilepsia esta situación repercute además en el entorno escolar (sobreprotección o rechazo en el profesorado, rechazo en compañeros) y en las relaciones sociales (limitada sociabilidad, pocos amigos, restricción en actividades sociales y deportivas) [18].

El diagnóstico de epilepsia es vivenciado por la familia como limitante en la capacidad física y emocional del paciente para enfrentarse a la vida. Surgen sentimientos de angustia, temor, frustración y aislamiento. Muchas veces restringen la vida del niño y sus propias vidas, reforzando el temor comprensible que este siente hacia las crisis. Sin embargo, esta situación puede rebasarse si los padres reconocen y aceptan la enfermedad del hijo y se preocupan por informarse sobre las causas, los síntomas y los tratamientos médicos y psicológicos que pudieran aparecer [19].

En el momento que un familiar es diagnosticado con epilepsia es normal que los familiares se sientan preocupados. Usualmente esta preocupación obedece a que no se tiene el conocimiento suficiente sobre esta condición, o a qué tienen información equivocada acerca del misma. El primer paso como médicos luego del diagnóstico es brindar información a las personas, sobre la condición de su familiar.

También es importante que los familiares busquen más información en los lugares correctos, para así, una vez hayan aprendido un poco más sobre la epilepsia se deben considerar compartir esta información con otras personas que interactúen con la persona que padezca epilepsia.

Es vital si se tiene contacto con una persona con epilepsia que se sepa qué clase de crisis presenta y como se le puede ofrecer primeros auxilios en caso presente una crisis.

Es normal que el ser querido con epilepsia se sienta abatido por el diagnóstico y no quiera recibir la ayuda médica o familiar, sin embargo el ofrecerle apoyo y el animarlo/a que siga el tratamiento "al pie de la letra" es muy importante.

Cuando un familiar padece una enfermedad crónica, como lo es la epilepsia, se han observado cambios estructurales

en la familia, problemas económicos, uno de los padres toma el papel de cuidador principal y en ocasiones se descuida a los demás hijos.

Es buena idea es recomendar una terapia familiar o por lo menos terapia para el cuidador principal, ya que existe un desgaste emocional y físico para estas personas.

Calidad de vida

La calidad de vida se *define como la diferencia entre las expectativas de la persona y su experiencia real.* Esta suele verse afectada, en el paciente epiléptico, principalmente, por 3 factores: las propias crisis, los efectos adversos de los fármacos anticonvulsivantes y los problemas psicosociales [21]. El Grupo de Calidad de Vida de la OMS la definió como: "La percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores, que él vive en relación a sus objetivos, expectativas, patrones y preocupaciones" [21].

En la evaluación del impacto de la calidad de vida de los pacientes con epilepsia a partir de la determinación de los niveles de adaptación psicosocial a la enfermedad se puede precisar que el grupo de factores de riesgo de riesgo psicosociales es el que predominantemente ha determinado la aparición de las manifestaciones agudas de la epilepsia en el 58.5% de pacientes. Concluyendo que el área social es de especial significación para lograr el control de las crisis epilépticas y de las alteraciones psíquicas concomitantes [22].

Una de las pruebas más utilizadas para la evaluación de calidad de vida en la epilepsia es QOLIE-31* la cual es para adultos y valora 7 aspectos:

- ✓ Preocupación por las crisis
- ✓ Valoración global de la calidad de vida
- ✓ Bienestar emocional
- ✓ Sensaciones de energía y fatiga
- ✓ Funciones cognoscitivas
- ✓ Efectos de la medicación
- ✓ Relaciones sociales.

Por último en el año 1997, la OMS en coordinación con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la oficina internacional para la epilepsia (IBE), lanzó la campaña global llamada "Sacando la epilepsia de las sobras". Con la misma de proponen sensibilizar a los estados sobre los problemas que afectan a estos pacientes, perfeccionar los tratamientos empleados y mejorar la calidad de vida de los mismos. Se plantea que esta enfermedad afecta de manera significativa el bienestar de las personas y que dado a su carácter de estigmatizar, cauda estragos a la dignidad humana [1].

En conclusión, se ha observado el estigmatismo, el rezago social y la discriminación de una persona al sufrir esta enfermedad y esto solo un agregado a las diversas dificultades que el paciente que ya sufre como la intensidad de las crisis, defectos neurológicos o psicológicos. Como consecuencia la calidad de vida de estos pacientes se deteriora, hasta llevarlos en algunos casos a perder la valía personal,

* También encontramos una versión adecuada para niños y adolescentes denominada QOLIE-AD-48.

baja auto-estima, dependencia a la familia. Por lo que es importante, luego de dar el diagnostico, el médico tratante debe de comprender que los familiares y el paciente tendrán dudas y surgirán una diversa cantidad de sentimiento, por lo que debe de dar de forma clara y concisa apoyo necesario y a la vez contar con programas de apoyo para los familiares y pacientes para poder sobrellevar este padecimiento de la mejor manera.

Referencias

[1] Fabelo Roche, J. (2010). Psicología y epileptología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas

[2] Bermejo, F. Varela, M. y Forteza, A. (1983) Problemas psicológicos y socio-laborales de las personas que sufren epilepsia. Revista de la Asociación Española de Neuripsiquiatría: Vol. 3 (Nº 7) España.

[3] Pérez Pérez, N. y Navarro, I. (2011). Psicología del desarrollo humano: del nacimiento a la vejez. (pp 14)España: Gamma

[4] Lennart, G. y Mogens, D. (1995). Epilepsy explained. munksgaard, copenhagen

[5] Manual de Epilepsia

[6] Hoare P. The development of psychiatric disorder among schoolchildren with epilepsy. Dev Med Child Neurol 1984; 26: 313.

[7] Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. Epilepsia 1998; 39: 5959.

[8] Wendy GM, Yi Zhou MS, Chávez JM, Guzmán BL. Effect of antiepileptic drugs on reaction time, attention and impulsivity in children. Pediatrics 1993; 91: 1015.

[9] Loiseau P, Strube E, Brouset D, et al. Learning impairment in epileptic patients. Epilepsia 1983; 24: 18392.

[10] Thompson PJ. Antiepileptic drugs and memory. Epilepsia 1992; 33 (Suppl 6): S3740.
[11] Fabelo JR. Psicología de la Epilepsia. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2004.
[12] Iglesias S, Fabelo JR, González S. Representación social de la epilepsia en pacientes que padecen la enfermedad. Rev Hosp Psiquiátrico La Habana. 2009 [citado 3 Mar 2013];6(1). Disponible en: http://www.revistahph.sld.cu/hph0109/hph01409.html
[13] Hill, D. Historical review. In Reynolds EH, Trimble MR, eds. Epilepsy and Psychiatry. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981. p. 111.
[14] DeFelipe-Oroquieta, J (2002) P*sychological aspects involved in epilepsy:* REV NEUROL ; 34 (9): 856-860
[15] Martino, G. y Martino, H. (2007). Manual de epilepsia. Buenos Aires: Nobuko
[16] Fabelo Roche, C. Iglesias Moré, S. Louro Bernal, C. Gonzáles Pal, S. (2013) Afrontamiento familiar a la epilepsia, Revista Cubana Salud Pública vol.39 no.3 Ciudad de La Habana.
[17] Herranz JL. Problemática social y calidad de vida del niño epiléptico. Procedimientos para objetivarlas y para mejorarlas. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 1999;39:28-33.
[18] Fabelo JR. Psicología y Epileptología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
[19] Fabelo JR, Iglesias S. Impacto psicosocial de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. Revista Salud Sociedad Antofagasta. 2010;1(2):89.
[20] WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from World Health Organization. Special issue "Quality of Life". Social Science Med 1995;10:1403-09.
[21] Fabelo Roche, J. Iglesias Moré, S. (2013). Psychosocial impact of the illness in quality of life in patients whit epilpsy. Revista salúd y sociedad V.1 (Número 2) pp 89-100
[22] Vivkrey B, Perrine K, Hays R, et al (1993) Quality of life in epilepsy QOLIE-31. Scoring Manual (Version 1.0)

Capítulo 12

Epilepsia, actividad física y deportes.

Resumen:

Uno de los mayores problemas que enfrentan los pacientes con epilepsia es la estigmatización, sobreprotección de los familiares, falta de confianza en ellos mismos, los efectos colaterales de la medicación, los factores ambientales, culturales, sociales y económicos, afectando su participación en los deportes en forma plena que los permita desarrollarse como verdaderos atletas o deportistas. La mayoría de los pacientes con epilepsia se ejercita muy poco o tiene actividad física pobre lo que incrementa la comorbilidad. La actividad física, el entrenamiento y practicar deportes producen cambios físicos, mentales y sociales promoviendo la salud del paciente. Además, produce cambios metabólicos en el ciclo lactato/piruvato resultando en un efecto antiepilectogénico, que funciona como un mecanismo protector. Sabemos que ciertos deportes son prohibidos para el paciente con epilepsia porque podría incrementar el riesgo de muerte, pero en general las actividades deportivas son beneficiosas.

Palabras Clave:

Epilepsia, Actividad física, Deportes

Raul R. Cardona

Cirujano
Director de Servicios Hospitalarios del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA) Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

✉ *raul.cardona@humanagt.org*

Introducción.

La epilepsia es una enfermedad común encontrada en aproximadamente el 2 % de la población, que afecta a personas de todas las edades [1]. Desafortunadamente las personas

diagnosticadas con epilepsia han sido tradicionalmente desestimuladas a participar en actividades físicas y deportes por el miedo a que la actividad podría inducir convulsiones o incrementar loa frecuencia de las mismas [2].

A pesar de que los médicos estimulan, recomiendan y no restringen a los pacientes epilépticos su participación en actividades físicas y deportes, los estigmas se mantienen y estos pacientes continúan siendo menos activos que la población general [2].

Los estigmas son considerados como uno de los factores más importantes que tienen influencia negativa para los pacientes con epilepsia y su familia. Es un tema global comúnmente encontrado en este tipo de pacientes en todas las culturas [1, 3]. Estos estigmas tienen efectos devastadores en la vida del paciente más que la epilepsia per se [3]. Esto resulta en un incremento del índice de masa corporal, disminución de la resistencia aeróbica, pobre autoestima y altos niveles de ansiedad y depresión [1, 2].

Es parte del objetivo del tratamiento médico que todos los profesionales de la salud involucrados con el paciente con epilepsia traten de mejorar la calidad de vida más allá del control de las convulsiones, y una vía importante de hacer esto es luchar en contra de los estigmas [3, 4]. No solo la comunidad estigmatiza al paciente con epilepsia sino también el gremio de profesionales, esto perjudica al paciente afectado e incrementa la ignorancia de lo que es la epilepsia [5, 6].

También los parientes de los pacientes con epilepsia cuando enfrentan el diagnóstico de epilepsia al principio lo rechazan, y actúan sobreprotegiendo al paciente en contra de las situaciones estresantes de la vida sobre todo de las

actividades que consideran una amenaza para la vida del paciente.

La integración de paciente con epilepsia en los deportes es terapéutico tanto para paciente (disminuye la frecuencia de convulsiones, disminución de la comorbilidad, y el aumento de las habilidades psicosociales) como para la sociedad [7]. Los pacientes con epilepsia sufren diversas consecuencias sociales de la epilepsia de por vida y las comorbilidades, lo que afecta su rendimiento en las actividades de la vida diaria, esto también repercute en su funcionamiento social y en la calidad de vida e incrementa los problemas cotidianos que surgen de un diagnóstico de la epilepsia y puede incrementar los desafíos [8].

El objetivo de este capítulo es presentar las evidencias de la relación entre actividad física, ansiedad y epilepsia, discutir y presentar los riesgos de las actividades deportivas en el paciente con epilepsia, como el riesgo de ahogamiento durante la natación, los riesgos del ciclismo y otras actividades de la vida diarias, la pesca, los efectos del ejercicio aeróbico, la luz, los mecanismos que precipitan las convulsiones durante el ejercicio, los beneficios del deporte en el paciente con epilepsia, qué deportes son permitidos y cuáles son prohibidos y al final una conclusión que resume lo expuesto en todo el capítulo.

Niveles de actividad física, depresión, ansiedad y epilepsia.

De Lima C y col. [9] del Departamento de Psicobiología de la Universidad Federal de Sao Pablo, Brasil, diseñaron un estudio cuyo objetivo era investigar la asociación entre niveles de actividad física (ocupacional, deportes y actividad

durante el descanso) depresión, ansiedad y epilepsia. La conducta de los individuos con epilepsia fue comparada con la de controles saludables. La muestra incluía 31 individuos con epilepsia (12 con epilepsia idiopática generalizada y 19 con epilepsia parcial) y 31 sujetos control. Los resultados mostraron que los pacientes con epilepsia estaban severamente afectados comparados con los sujetos control; en ambos grupos de pacientes con epilepsia, en los cuestionarios de estado de ánimo, se encontró altos niveles de depresión (35%), estado de ansiedad (18%), rasgo de ansiedad (12.6 %) cuando se les comparó con el grupo control. Aunque el nivel de actividad física no tuvo diferencias significativas entre los grupos, el análisis de regresión lineal demostró que la actividad física durante el descanso predijo 31% del nivel de depresión y 26 % del nivel de ansiedad en el grupo de individuos epilépticos. Este estudio sugiere que los bajos niveles de actividad física podrían ser considerados como un factor de riesgo para el desarrollo de depresión y ansiedad y puede jugar un rol importante en la calidad de vida del individuo con epilepsia [9].

La comorbilidad bidireccional entre epilepsia y depresión está asociada en gran medida con la eficacia y seguridad del tratamiento, resultando frecuentemente en un pobre pronóstico para el paciente [9]. Epps SA y col [10] demostraron en animales experimentales selectivamente criados en un modelo de depresión, que tienden a ser más susceptibles a presentar convulsiones límbicas, comparado con animales que no presentan depresión [10]. Gordon KE y col [11] reportaron un estudio de epilepsia y actividad (estudio basado en la población) de 53,552 personas que respondieron a la encuesta, 341 respondieron ser epilépticos. No hallaron diferencias en la frecuencia mensual de la actividad física du-

rante el descanso mayor de 15 minutos de duración comparado con los que no sufrían de epilepsia. Estos resultados sugieren que la actitud negativa de restringir la actividad física no parece estar afectando adversamente la actividad de descanso de los jóvenes y adultos canadienses con epilepsia [11], aunque no los incentivan a hacer actividad física ellos lo hacen durante el descanso, caminando, levantando pesas o jugando hockey. La depresión y la ansiedad son las comorbilidad más frecuente en pacientes con epilepsia, con un prevalencia de por vida del 30 al 35 % [12]. La mayoría de estudios reportan poca actividad física en paciente con epilepsia [13]. Podemos concluir que es importante incentivar al paciente con epilepsia a hacer algún tipo de actividad física para mejorar su estado de ánimo y prevenir el estado depresivo y ansiedad que viene a complicar el tratamiento.

Riesgos

Actividad física y deportes en pacientes epilépticos.

Convulsiones generalizadas con pérdida de la conciencia son las que presentan el mayor riego intrínseco como extrínseco para el paciente con epilepsia. Las convulsiones tónico clónicas generalizadas es el ejemplo clásico de pérdida total del control. La muerte es el principal miedo de los parientes de los pacientes con epilepsia que presentan estas crisis, principalmente en niños. Clare M y cols. [14] reportaron daño cerebral permanente en pacientes pediátricos después de convulsiones febriles prolongadas, aunque actualmente son muy raras [14]. Sillanpaa M [15], en un estudio de pronostico medico social en Finlandia se reportaron 18

muerte de 245 pacientes pediátricos estudiados, donde la principal causa de muerte fue estatus epiléptico e infección respiratoria inferior. La edad media del inicio de las convulsiones fue 25 meses y los niños que murieron la mayoría eran mentalmente subnormales y tenían déficit neurológico [15]. Molander [16] en un estudio reciente de muerte súbita no esperada, reporto 7 muertes en un periodo de 6 años por causas conocidas. Dos murieron de status epiléptico, dos de causas cardiacas (fallo cardiaco con enfermedad coronaria) y tres por ataque asmático [16].

Actualmente con el manejo integral se controlan los pacientes epilépticos, aunque el status epiléptico sucede con menor frecuencia en niños, muerte relacionada por actividad física y epilepsia bien controlada no es frecuente sobre todo en niños, y como se describe la mayoría de las veces existe comorbilidad en el paciente con epilepsia que fallece. En los pacientes epilépticos bien controlados que tienen más de 4 años de no convulsionar, los riesgos de sufrir accidentes durante la actividad física, por ejemplo conducir vehículos, son muy bajos (0.2), la mayoría mueren de enfermedades cardiovasculares y sistémicas [17]. En un estudio de población reportado por Téllez-Zenteno y cols. [18] cuyo propósito era identificar la prevalencia de daños en paciente con epilepsia comparado con la población general, participaron 130,882 individuos, a los 12 meses la prevalencia ponderada de lesiones no fue diferente en paciente con epilepsia (14.9%) comparado con la población general (13.3%). Entre los individuos que reportaron lesiones, la única diferencia significativa fue una baja frecuencia de lesiones relacionada con el deporte RR: 0.7, C (95:0.4-0, y 3 veces más alta la frecuencia de hospitalización seguida de la lesión en paciente con epilepsia (RR: 3.0, CI (95): 1.3-4.7). Las lesiones ortopédicas fueron las más frecuentes en ambos grupos, pero la

diferencia no fue significativa entre los pacientes con epilepsia y la población general. Ellos concluyeron que la incidencia total de lesiones que limitaban la actividad no hubo diferencias entre paciente con epilepsia y la población general. La mayor incidencia de hospitalización en paciente con epilepsia está relacionada a las convulsiones y su comorbilidad, y no por la lesión per se, o a una mayor precaución del médico hacia el paciente con epilepsia [18].

En una revisión reciente [19], donde se resalta la investigación clínica intensa en varios aspectos de riesgos médicos en paciente con epilepsia donde se incluye la mortalidad total y por causa específica, accidentes y lesiones en paciente con epilepsia y mortalidad relacionada con la convulsión. Daños por sumersión, accidentes automovilísticos, quemaduras y trauma de cráneo una de las lesiones más temidas en el paciente epiléptico. Los factores de riesgo publicados incluyen el número de drogas antiepilépticas, historia de convulsiones generalizadas, frecuencia de las convulsiones. En general, los estudios enfocados en poblaciones con formas más severas de epilepsia tienden a reportar un riesgo más alto de lesiones que de aquellos estudios envueltos en poblaciones menos selectas [20, 21, 22]. En un estudio prospectivo [23], controlado comparó los riesgos de lesiones accidentales en paciente con epilepsia con controles sin epilepsia. Un incremento moderado de riesgo en el grupo con epilepsia, predominantemente debido a lesiones directamente relacionadas a las convulsiones. En relación al tipo de daño, este estudio encontró una alta frecuencia solamente de lesiones de cabeza y tejidos blandos, sin embargo la mayoría de lesiones fueron menores [23].

Varios estudios retrospectivos basados en la población han sugerido un incremento en la frecuencia de lesiones más serias. Daño por sumersión tiene una alta mortalidad; los riesgos de sumersión en niños con epilepsia son 7.5-13.9 veces más altos que la población. Los riesgos de fracturas se incrementan al doble, debido directamente a la convulsión o por disminución de la densidad mineral del hueso inducida por la medicación. Quemaduras debido a la convulsión ocurre entre el 1.6% y 3.7% en las admisiones de la unidad de quemados. Los riesgos de accidentes automovilísticos en pacientes epilépticos que conducen se reportan en 0.2 %, aunque últimamente se han incrementado [17, 23]. Hay varios factores que podrían contribuir a incrementar el riego de lesiones en el paciente con epilepsia como son: una mayor frecuencia de convulsiones, deficiencia en el intervalo libre de convulsión, comorbilidad como déficit de atención, o retardo cognitivo o mental etc. [21, 22, 23]. Accidentes durante el trabajo o durante el ejercicio ocurren muy infrecuentemente, por lo tanto indicando que no existe un incremento del riego durante el trabajo ni al efectuar deportes (N = 104 pacientes) [22, 23]. Aunque algunas limitaciones son necesarias por lo expuesto anteriormente, para proteger al paciente con epilepsia esto limitaría la independencia del PE, restringiendo la actividad física y el deporte, lo que realmente es innecesario si se toma en cuenta los factores de riesgo para prevenir las lesiones.

Ahogamiento durante la natación.

El riesgo de ahogarse durante la natación, es uno de los factores limitantes de este deporte para los familiares de los pacientes diagnosticados con epilepsia, causando mucha ansiedad. Pearn JH y cols. [24] publicaron los resultados del

estudio de ahogamiento o casi ahogamiento en niños epilépticos, reportando 149 muertes por ahogamiento en agua fresca (dulce) y agua salada, llegando a la conclusión que la muerte por ahogamiento en niños epilépticos que practican la natación es cuatro veces mayor que los niños normales, pero el riesgo absoluto de ahogarse fue bajo [24]. Además cuando estos niños epilépticos fueron adecuadamente supervisados, mientras nadaban, no hubo evidencia de ahogarse o sufrir daño cerebral por anoxia cuando casi se ahogan. En este estudio de 7 años, hubo 400 niños epilépticos en riesgo de ahogarse cada año, pero no hubo muertes ni convulsiones ocasionadas por estos incidentes [24, 25]. Daño por sumersión tiene una alta mortalidad; los riesgos de sumersión en niños con epilepsia son 7.5-13.9 veces más altos que la población [17, 23]. Otros autores están de acuerdo que fatalidades pueden suceder en paciente con epilepsia cuando nadan, pero que estos pacientes con diagnóstico de epilepsia pueden nadar con seguridad cuando son adecuadamente supervisados. Estos autores permiten la natación a paciente con epilepsia controlados y que presentan una convulsión ocasional, siempre que este un salvavidas presente y que este informado del tipo de paciente o en su defecto un nadador profesional acompañándolo(a). No se les permite nadar a paciente con epilepsia con convulsiones raras en lagos o en el mar aunque esté presente un salvavidas [26]. La asociación Británica de epilepsia público su folleto "Natación y Epilepsia" para las escuelas donde se recomienda el sistema nadar en parejas o lo que se conoce en USA como nadando con el amigo, en el cual se les informa a los niños que deben nadar en parejas, lo que es una ventaja para niños con poca habilidad y principalmente para los niños epilépticos [27].

Ciclismo

El ciclismo es considerado como una actividad segura, conducir una bicicleta, cuando hay mucho tráfico es peligroso incluso para una persona normal, lo que estresa o produce ansiedad a los familiares de los pacientes con epilepsia, tan solo por la simple idea de que conduzcan una bicicleta, por el riesgo de un ataque durante la actividad ciclística. Lennox y cols. [28] reportan en su artículo que la frecuencia de convulsiones disminuye marcadamente cuando una actividad requiere concentración [28]. Otros autores consideran que la frecuencia de convulsiones disminuyen cuando la actividad no es estresante o aburrida, pero si es muy demandante o se vuelve estresante la concentración se pierde, se entorpece la actividad y el riesgo de convulsionar es alto [29]. Davison CM y col reportaron en estudio los riesgos relativos de sufrir lesiones durante el ciclismo en varones normales comparado con mujeres 2.02 veces (95% CI: 1.61 a 1.90 a 1.35 veces (95%CI: 1.00 a 1.82) en un periodo de 12 meses [30, 31]. Pocos estudios reportan la relación epilepsia y ciclismo [32]. Consideramos que con el trafico actual de las carreteras de nuestros países centroamericanos y la ausencia de ciclo-vías, es innecesario someter a los paciente con epilepsia a este riesgo, salvo que el paciente con epilepsia este excelentemente controlado de sus convulsiones y tenga ya algunos años sin presentar convulsiones y si los familiares y él o ella considera practicar el ciclismo en vías seguras con poco tráfico, con personas supervisándolo y usando todas las medidas de seguridad recomendadas por la ley de tránsito de su ciudad o país.

Actividades de la vida diaria y sus consecuencias en el paciente epiléptico

La vida diaria de un paciente epiléptico principalmente de un niño epiléptico podría ser afectada por las restricciones del neurólogo o el médico tratante que le da seguimiento, las consecuencias en las funciones cognitivas, conducta, o el impacto de ir a la escuela, colegio, universidad o su actividad profesional, recreación social y vida familiar.

Ciertos factores asociados con una menor calidad de vida han sido identificados (retardo intelectual, invalidez asociada, epilepsia resistente a las drogas, terapias combinadas, bajo nivel socioeconómico de los padres, etiología de la epilepsia no identificada, número de consultas y hospitalizaciones en los últimos meses….), la vida diaria es afectada incluso en casos aislados bien controlados [33, 34]. Hoare P [34] reporto las áreas afectadas en la vida diaria de los pacientes epilépticos y sus familias, el impacto negativo es evidente en tres áreas principales: el manejo de la epilepsia, incluyendo los efectos secundarios de los anticonvulsivos, los efectos nocivos sobre el ajuste y el desarrollo del niño y las restricciones sobre la vida y actividades de la familia [34].

El reto de tener en consideración el impacto de la epilepsia en la vida diaria del primer episodio convulsivo y a través del monitoreo tiene una importancia capital, para poder preservar la calidad de vida del paciente con epilepsia y sus familiares.

Este manejo terapéutico está sujeto al trabajo en equipo con personal médico y paramédico y la necesidad de formar una red de trabajo incluyendo maestros etc.

El establecimiento de proyectos de educación terapéuticos con modelos de otro tipo de enfermedades sería de gran valor [33,34].

Todos estamos de acuerdo que los pacientes con epilepsia deben llevar una vida escolar normal como sea posible, en todas las actividades escolares y formar parte del grupo de estudiantes y no ser discriminados o estigmatizarlos, pero la pregunta sería:

> ¿Qué limitaciones se les debe imponer, si las hay en sus actividades escolares?

Esta pregunta es difícil de contestar porque dependerá de cada caso en particular, pero realmente la respuesta depende del sentido común y no es suficiente basarse exclusivamente en la premisa de que el paciente convulsiona o no convulsiona, factores tales como severidad y frecuencia de las convulsiones, la hora en que suceden de día (mañana, tarde) o al estar durmiendo, el riesgo que representa para el paciente con epilepsia la actividad a desarrollar según su juicio se debe tomar en consideración.

Los paciente con epilepsia deben asistir a escuelas o colegios, regulares y el claustro de maestros conocer o informarse acerca de la epilepsia y ser instruidos en la forma de atender una convulsión o un ataque epiléptico en el momento que suceda en clase, a la hora del recreo, o durante el ejercicio.; también todo el personal debe mantener una actitud optimista y estimulante hacia el estudiante.

Hanai T reportó [35] la calidad de vida en la escuela de niños y jóvenes con epilepsia, entrevisto familias de 443 escuelas primarias y secundarias así como a los profesores de la escuela. Aproximadamente el 80 % respondieron. Las convulsiones estaban controladas en el 70 % de los estudiantes. De

los estudiantes con epilepsia, 27 % recibieron educación para niños especiales. La mayor preocupación de los familiares era el futuro de sus hijos, las convulsiones y el desempeño escolar. La mayor preocupación de los estudiantes epilépticos era la medicación y las convulsiones. La mayoría de familiares y maestros estaban de acuerdo que los alumnos epilépticos deben participar en todo (deportes) lo de educación física y los eventos escolares basados en consideraciones individuales. Muchos maestros opinaron que una información correcta acerca de la epilepsia y comunicación cercana entre los maestros y médicos era necesaria. Las conclusiones del estudio: a) establecer la atención médica integral que satisfaga las necesidades de los niños con epilepsia y sus familias, b) la formación de médicos especialistas en la epilepsia, c) la creación de más hospitales especializados en epilepsia, y se necesitan mejora de la red entre las organizaciones pertinentes, d) para los niños con epilepsia intratable, consideraciones especiales incluyen desventajas asociadas y los efectos secundarios de los medicamentos antiepilépticos [35] . En Guatemala ya contamos con el único centro especializado con hospital en el tratamiento de la epilepsia (CENTRO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA FUNCIONAL DE HUMANA).

En un estudio internacional [36] publicado por Baker GA y col, se examinó los efectos de la epilepsia y su tratamiento en la calidad de vida, el desarrollo y las oportunidades para los niños / adolescentes con la enfermedad. Los resultados del estudio: Doscientos doce jóvenes con epilepsia y 507 padres o cuidadores de niños / adolescentes de 16 países completaron el cuestionario. La mayoría de los niños eran mayores de 12 (74%) y asistió a escuelas comunes (64%). Aproximadamente dos tercios (65%) de los niños / adolescentes que respondieron indicaron que sus convulsiones les hizo

perder, en promedio, unos 7 días de la escuela por año. Más de un tercio de los niños / adolescentes que respondieron a la encuesta (36%) han mantenido su epilepsia en secreto de otras personas en algún momento por miedo a ser tratados de manera diferente, y la creencia de que la gente no debe saber (47%). La mayoría (87%) de los encuestados estaban tomando medicamentos para la epilepsia. Más de un tercio de los niños / adolescentes que respondieron tuvieron efectos secundarios experimentados en una u otra forma, con el cambio de peso (49%), cefaleas (46%), mareos (41%) y agitación (33%) los más frecuente. Más de un tercio de los niños / adolescentes espera la condición de obstaculizar sus vidas en el futuro, con un impacto en las oportunidades de empleo (73%), los viajes y la exploración (37%) y la educación (36%) más frecuentemente notificadas. Este estudio [36] expone algunas de las consecuencias de la vida real de la epilepsia infantil y pone de relieve los retos y los problemas que enfrentan los niños / adolescentes con epilepsia y sus familias. Aunque hay una serie de limitaciones a este estudio en relación a la selección de la muestra, asegurándose de que los niños son libres de convulsiones como sea posible y reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento debe ser el objetivo principal de la gestión de la epilepsia, pero teniendo en cuenta las implicaciones más amplias de la epilepsia y el tratamiento también es importante.

En otro reporte [37] efectuado por la Oficina Internacional para la Epilepsia encuesta de niños, adolescentes y jóvenes con epilepsia: los datos en China, los objetivos de este estudio fueron evaluar la percepción de las personas con o directamente involucrados con la epilepsia en la niñez y adolescentes en China, y para comprender mejor los efectos

que la epilepsia puede tener en la calidad de vida, el desarrollo y las oportunidades para el futuro. Cuestionarios de la encuesta han sido desarrolladas por la Oficina Internacional para la Epilepsia para tres grupos: adolescentes y adultos jóvenes, padres / cuidadores de niños con epilepsia, y profesionales de la salud. En total recibieron 968 respuestas de 20 ciudades en China. Casi dos tercios de los adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia (64,9%) y dos tercios de los padres / cuidadores de niños con epilepsia (64,0%) que respondieron a la encuesta habían mantenido en secreto la epilepsia de los demás. Cuando se le preguntó específicamente acerca de los efectos secundarios relacionados con las drogas, más de la mitad de los adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia reportaron experimentar efectos secundarios, especialmente mareos (23,9%), el cambio de peso (22,9%) y dolor de cabeza (14,5%). Los profesionales de la salud informaron efectos cognitivos adversos (94,2%), el cambio de estado de ánimo (56,7%) y erupción cutánea (50%) en los pacientes con epilepsia. Más de dos tercios de los adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia (75,7%) espera condiciones difíciles de la vida en el futuro, lo que afecta sus posibilidades de conseguir un puesto de trabajo (52,6%), continuar con su educación (35,5%), y conseguir un novio o novia (33,7%). Entre los padres / cuidadores de niños con epilepsia, el 85,7% espera condiciones dificultaran la vida de su hijo(a) en el futuro. Este estudio [37] documenta algunas de las consecuencias de la vida real de la epilepsia y pone de relieve los retos y problemas importantes que enfrentan las personas con epilepsia y sus familias en China. Asegurar que las personas son libres de la crisis como sea posible y reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento deben ser los objetivos principales del tratamiento de la epilepsia [37].

Otro aspecto importante es la sexualidad en la adolescencia como una actividad, múltiples recursos para la mujer adulta con epilepsia se observan en la literatura [38]. Los temas cubiertos incluyen el embarazo, la epilepsia, la anticoncepción, los medicamentos anticonvulsivos y los temas de la sexualidad. La adolescencia es una época de cambios fisiológicos y psicosociales. El adolescente se enfrenta a los retos habituales de esta etapa de la vida, junto con el estrés añadido de temas relacionados con la epilepsia. No hay un mínimo de información disponible para y sobre adolescentes con epilepsia [38]. Se puede concluir entonces, que los pacientes epilépticos sufren una serie de problemas sobre agregados a su enfermedad lo que pone en riego la actividad física específicamente actividades deportivas a nivel competitivo, la cual requiere concentración, entrenamiento, disciplina, constancia etc.

Epilepsia y deportes

Puede parecer lógico imponer restricciones a los atletas con epilepsia, pero no hay estudios que sugieren que incluso deportes de contacto exacerban las crisis, y hay amplia evidencia de que el ejercicio reduce la frecuencia de las crisis y mejora el bienestar [39]. Por lo tanto, la participación en deportes en general debe alentarse en los pacientes con epilepsia.

El análisis de riesgo-beneficio para un paciente individual depende en gran medida de la actividad deportiva considerada, el tipo de convulsión, la probabilidad de que ocurra un ataque durante la actividad, y las condiciones comórbidas.

Deportes acuáticos (buceo, natación, paseos en bote), deportes practicados en alturas (pilotaje, paracaidismo, escalada, paseos a caballo), y los deportes de motor requieren consideraciones específicas [39].

Para este propósito, los estudios clínicos y experimentales han analizado el efecto del ejercicio físico en la epilepsia [1, 3, 40]. Aunque hay casos raros de convulsiones inducidas por el ejercicio, aproximadamente el 10 %, el ejercicio vigoroso puede provocar convulsiones, entre aquellos propensos a las convulsiones inducidas por el ejercicio, hay un predominio de pacientes con muy baja forma física y epilepsia sintomática [40].

Los mecanismos subyacentes de la interacción entre la epilepsia y el ejercicio físico son principalmente desconocidos [41], aunque se ha reportado que la hiperventilación voluntaria produce alcalosis y esto puede inducir crisis de ausencia en los pacientes susceptibles, los deportes producen cambios metabólicos en el ciclo lactato/piruvato produciendo un efecto antiepilectogenico, que funciona como un mecanismo protector [41].

Los estudios han demostrado que la actividad física reduce la frecuencia de convulsiones, en el 30-40 % de la población de paciente con epilepsia [40], además puede llevar a mejorar la salud cardiovascular y psicológica en las personas con epilepsia [1].

Berney y cols [42] han demostrado que aunque la actividad física y el deporte presentan un efecto protector durante el ejercicio, en un porcentaje menor se desencadena la convulsión durante o después del ejercicio [42], como ya se describió anteriormente.

Como regla general, las personas con epilepsia deberían ser estimuladas a participar en actividades recreativas y deportivas. La mayoría de las actividades físicas o deportes son seguros para las personas con epilepsia con especial atención al control adecuado, una estrecha vigilancia de los medicamentos, y la preparación de la familia y a los instructores. La evidencia muestra que los pacientes con buen control de las convulsiones pueden participar en actividades de contacto y sin contacto deportivo sin afectar nocivamente frecuencia de las crisis [1, 3, 39].

En los deportes de contacto como el fútbol americano, el hockey y el fútbol no se ha demostrado que induzcan convulsiones y los pacientes con epilepsia no deben ser excluidos de la participación en ellos [1, 3, 40].

Mac Laurin [43] describe la preocupación en relación al trauma cráneo encefálico en los deportes de contacto, principalmente cuando ya existe alguna causa orgánica, lo que empeoraría la situación ya existente de la epilepsia, pero realmente se considera un evento poco probable excepto en el boxeo o artes marciales mixtas. Baird [44] se pregunta ¿Valen la pena los deportes de contacto? Y reta a los jóvenes epilépticos a practicar deportes como el golf, tenis y atletismo (caminata, maratón, etc.,). Considera que el tenis es un deporte competitivo completo que llena las expectativas y se podría practicar de por vida como deporte.

Los deportes acuáticos y la natación son seguros si los ataques ictales están bien controlados y supervisión directa está presente, como se describió anteriormente [1,3]. Aunque Pearn y col [24] consideran que la natación competitiva debe ser prohibida porque produce estrés físico extenuante hasta el agotamiento, lo que podría desencadenar una crisis convulsiva.

Cuidado adicional se debe tomar en deportes que implican alturas como la gimnasia, escalada en roca, o paseos a caballo [3]. Deportes como el paracaidismo, buceo o escalada libre no son recomendables, dado el riesgo de lesiones graves o la muerte, si un ataque se produjera durante la actividad [1, 3].

Para concluir la recomendación del Comité de Niños Minusválidos de la Academia Americana de Pediatría [45] "uno debe encontrar el balance entre las necesidades del niño para participar con sus compañeros en las actividades diarias y las limitaciones de vivir una vida plena con algunas restricciones", muchos niños con epilepsia tienen menos convulsiones cuando se involucran en actividades normales que cuando están ociosos, en reposo o aburridos. Muchos, más bien sobresalen en actividades deportivas y prueban que su epilepsia está bajo excelente control, hasta el extremo que es difícil distinguir entre un deportista epiléptico y uno que no lo es [43].

PESCA

La pesca como deporte es relajante, pero en los paciente con epilepsia podría ser riesgosa e implica los riesgos de caer en el agua durante una convulsión cuando se está pescando a la orilla del rio, mar o lago y aún más si se está parado al borde de un barco, lancha, etc. Worster-Drought [46] describe a un joven epiléptico que fue encontrado ahogado a la orilla de un rio. Este joven que estaba bajo tratamiento epiléptico, sufrió un ataque epiléptico cuando pescaba y cayó al rio. Pareciera la pesca un deporte poco riesgoso pero es similar que en otros deportes acuáticos, por consiguiente se

deben tomar las mismas precauciones recomendadas anteriormente en este capítulo

EL EJERCICIO AEROBICO, LUZ Y LA EPILEPSIA

(Bailar, fuerza, estiramiento, preparación física, asistir a la discoteca, videojuegos y mirar televisión)

Eriksen y cols [47] publicaron su experiencia en quince mujeres con epilepsia intratable farmacológicamente, el ejercicio físico fue baile aeróbico con el entrenamiento de fuerza y estiramiento, durante 60 minutos, dos veces por semana, durante 15 semanas. La frecuencia de las crisis fue grabada por los pacientes durante 3-7 meses antes de la intervención, durante el período de intervención, y durante 3 meses después de la intervención. La medicación y otros factores conocidos que influyen en las convulsiones se mantuvieron lo más constante posible. La frecuencia de las crisis autoreporte se redujo significativamente durante el período de intervención. El ejercicio también dio lugar a la reducción del nivel de las quejas subjetivas de salud, como dolores musculares, problemas de sueño y fatiga. El ejercicio reduce el colesterol en plasma y la relación de aumento de la captación máxima de O_2. Dado que la mayoría de los pacientes eran incapaces de continuar con el ejercicio por su cuenta después del período de intervención, los efectos del ejercicio no se mantuvieron durante el período de seguimiento. La conclusión del estudio [47] 15 semanas es un tiempo demasiado corto para establecer un cambio de estilo de vida y el ejercicio físico continuado de estos pacientes requiere de un programa bien organizado y de apoyo, que requieren instructores experimentados y dedicados.

Nakken y cols [48] publicaron un estudio donde se evaluó el efecto del entrenamiento físico sobre la capacidad aeróbica, la aparición de convulsiones, y la concentración sérica de los fármacos antiepilépticos en adultos con epilepsia. Veintiún paciente con epilepsia adultos con epilepsia no controlada (11 mujeres y 10 hombres, con edades entre 18 a 39 años) participaron en un programa de 4 semanas de intensa preparación física, el ejercicio durante al menos 45 minutos tres veces al día, 6 días a la semana, a una intensidad mínima de 60% del consumo máximo de oxígeno (VO_2 máximo). El programa induce un aumento considerable de VO_2 máximo (media 19%). También se registraron los efectos psicológicos y sociales beneficiosos. La frecuencia media de crisis durante el período de ejercicio de 4 semanas se comparó con 2 pre-ejercicio y 2 semanas post-ejercicio. No hubo diferencia significativa, pero hubo una variación considerable entre los pacientes. Sólo seis pacientes tuvieron convulsiones durante el ejercicio. La ocurrencia no tuvo nada que ver con el tipo de crisis, la modalidad de la actividad, o el pulso. En el estudio concluyeron que la actividad física no representa un factor que induce convulsiones importantes en general, y que para la mayoría de las personas con entrenamiento físico con epilepsia el mismo parece tener una influencia favorable. El mecanismo exacto detrás de esta influencia no se conoce, pero los efectos fisiológicos y psicológicos y sociales pueden ser de importancia. El entrenamiento físico no cambió los niveles séricos de los fármacos antiepilépticos en un grado clínicamente importante [48].

La popularidad actual de las discotecas presenta un patrón alto de ansiedad acerca de la música ruidosa y las luces intermitentes, para un adolescente prohibirle asistir a una

discoteca probablemente es la restricción más severa que cualquier otra (nadar, alcohol etc.).

Un estudio de campo libre publicado por Berney y cols [42] acerca del efecto del ambiente de la discotecas en niños epilépticos, de 22 niños epilépticos, seleccionado sobre la base de anormalidades electro-encefalográficas previas, identifico un grupo que exhibió un aumento significativo en la tasa de descarga epileptiforme en electroencefalografía en un entorno de discoteca (p menor que 0,05). Las investigaciones de laboratorio mostraron que estos niños fueron activados por una amplia gama de estímulos, incluyendo la estimulación fotónica (luces) intermitente y el ejercicio. La respuesta al ejercicio fue un buen predictor de la respuesta electro-encefalográfica de un niño en una discoteca. Los resultados sugieren que los niños y niñas más epilépticos no son particularmente vulnerables en un entorno de discoteca.

Binnie y cols [49] no están de acuerdo con la conclusión del artículo de Berney y afirman que este estudio no presenta bases para aconsejar a los adolescentes a asistir a una discoteca.

Zifkin y col [50] en una revisión de "epilepsia refleja" y convulsiones reflejas del sistema visual: revisión clínica, describen que la epilepsia refleja del sistema visual es caracterizada por convulsiones precipitadas por estímulos visuales. Electro-encefalográficamente las respuestas a la estimulación fotónica intermitente dependen de la edad y el sexo del sujeto y de cómo se realiza la estimulación: estas anomalías son más comunes en niños y adolescentes, especialmente las niñas. Sólo las descargas epileptiformes paroxísticas generalizadas están claramente relacionadas con la epilepsia.

Respuestas anormales pueden ocurrir en sujetos asintomáticos, especialmente los niños. La foto-sensibilidad tiene un componente genético importante. Algunos pacientes son sensibles a los patrones, lo que sugiere un gatillo occipital para estos eventos. Crisis convulsivas y no convulsivo mioclónicas y generalizadas pueden ser desencadenadas por estímulos visuales [50]. Las convulsiones parciales se producen con menos frecuencia y se pueden confundir con la migraña. Aunque por lo general idiopática, la epilepsia fotosensible puede ocurrir en enfermedades degenerativas y algunos pacientes con crisis parciales fotosensibles tienen lesiones cerebrales.

La luz del sol y las pantallas de vídeo, como la televisión, los videojuegos y las pantallas de la computadora, son los más comunes desencadenantes ambientales de convulsiones fotosensibles. Los brotes de convulsiones desencadenadas han ocurrido cuando se han transmitido cierto intermitente o imágenes estampadas. Solo en algunos países hay regulaciones para evitar esta consecuencia [50]. La epilepsia fotosensible pura tiene un buen pronóstico. Hay un papel para el tratamiento con y sin los fármacos antiepilépticos, para la foto-sensibilidad pero, por lo general no desaparece de forma espontánea, y continua, típicamente en la tercera década [50].

Taylor y cols. [51] En un reporte sobre Epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia fotosensible idiopática del lóbulo occipital: se hace la pregunta ¿existe superposición? y concluye que la comprensión de la base genética de estos trastornos debe tener en cuenta el predominio del sexo femenino sorprendente, los fenotipos variables asociados con la foto sen-

sibilidad y la superposición de características clínicas clásicamente consideradas así como distinguir síndromes focales y generalizados.

Tobimatsu y cols. [52] reportaron 4 niños japoneses que sufrieron ataques epilépticos mientras veían un programa de televisión muy popular caricaturas animadas. Ellos mostraron una respuesta foto-paroxismal que se observa con mayor frecuencia en respuesta a color (azul/rojo) cambia de marco más rápido que los monocromáticos. Todos estos pacientes se considera que tienen epilepsia fotosensible, sin embargo, la sensibilidad cromática también juega un papel importante en la generación de tales convulsiones.

Todas estas variables, se mencionan con el objeto de que el lector comprenda los factores ambientales, físicos y personales que pueden afectar el desempeño del atleta o deportista epiléptico porque en los lugares donde se llevan a cabo actividades deportivas hay música, luces, aglomeraciones etc.

Mecanismos que precipitan convulsiones durante el deporte.

Los mecanismos que podrían precipitar convulsiones durante el deporte, como estímulos sensoriales específicos, se describen como "epilepsia refleja" el mejor ejemplo ver televisión [42].

Otro mecanismo desencadenante de convulsiones que se ha descrito es la luz brillante y ondulación del agua, este mecanismo que podría producir ahogamiento (epilepsia refleja) no está muy claro [42].

El término "epilepsia por susto" se aplica a convulsiones tónicas o tónico clónicas, provocada por estímulos auditivos súbitos o inesperados o estímulos táctiles que podrían ser desencadenados por ejemplo cuando se monta caballo o frecuentemente sufridos por niños en la piscina o por clavados desde lugares altos [42].

Otro es la convulsión por inmersión "epilepsia del baño" es rara a cualquier edad aunque Keipert [53] describe el caso de un niño de 5 meses con crisis inducida por inmersión en el agua.

Parsonage y cols. [54] describe que para que se produzca un ataque en un adulto la temperatura del agua para bañarse debe de estar a 37° C las piernas y el perineo deben de estar sumergidos.

Aunque muchos pacientes con epilepsia no conocen los desencadenantes de sus ataques, falta de sueño, alergias a los alimentos, el alcohol, el tabaco y las luces intermitentes pueden desencadenar convulsiones en algunos pacientes y puede ser evitado.

Beneficios del ejercicio físico (deporte) en el paciente epiléptico

Sabemos los beneficios que produce el ejercicio físico en la salud de todos los individuos que lo practican, pero a continuación solo describimos los beneficios en paciente epiléptico.

Los resultados de estudios en animales indican que el ejercicio puede modular la vulnerabilidad neuronal a los insultos epilépticos [9]. Como tratamiento, el ejercicio ante un insulto cerebral precipitante, demuestra una susceptibilidad

reducida en el cerebro con astillas o el modelo de pilocarpina de la epilepsia [9].

En vista del efecto beneficioso del ejercicio durante el proceso de la epileptogénesis, los estudiosos analizaron la influencia del ejercicio después del desarrollo de la epilepsia crónica [55]. El análisis del comportamiento mostró una reducción en la frecuencia de las convulsiones durante el programa de ejercicio físico.

Estudios metabólicos, electrofisiológicos e inmunohistoquímicos han confirmado los efectos positivos del ejercicio sobre la epilepsia [55].

Tomando en cuenta que el ejercicio puede ejercer acciones beneficiosas tales como la reducción de la susceptibilidad a las crisis como se ha observado en estudios con animales [9], y la mejora de la calidad de vida y reducción de la ansiedad y la depresión de las personas con epilepsia [8, 55], el ejercicio físico puede ser un candidato potencial para ser integrado con los sistemas convencionales de terapia para la epilepsia [55,56]. Otros estudios [1] han demostrado que la actividad física puede reducir la frecuencia de convulsiones, así como llevar a mejorar la salud cardiovascular y psicológica en las personas con epilepsia [45].

Arida y col [56] en una revisión de la relación entre la epilepsia y el ejercicio y reportan los efectos neuroprotectores y antiepileptogénicos del ejercicio sobre la epilepsia basada en estudios experimentales y clínicos. En general, llegan a la conclusión de que las actividades físicas o deporte representan una intervención emocionante que debe ser integrado con la terapia convencional para la mejora de la fun-

ción cerebral y la resistencia a las enfermedades neurodegenerativas, así como un tratamiento no farmacológico complementario de la epilepsia.

Wong y cols [57] en su estudio de la actividad física en los niños / adolescentes con epilepsia en comparación con la de sus hermanos sin epilepsia, Concluye que programas que promueven el ejercicio en los adolescentes con epilepsia deben ser alentados a mejorar su bienestar físico, psicológico y bienestar social [57].

El entrenamiento físico no cambia los niveles séricos de los fármacos antiepilépticos en un grado clínicamente importante [45] producen cambios metabólicos en el ciclo lactato/piruvato produciendo un efecto antiepilectogénico, que funciona como un mecanismo protector para el paciente con epilepsia [41]. Del mismo modo, el ejercicio es importante para muchos aspectos de la epilepsia, en particular para contrarrestar los efectos secundarios de algunos medicamentos antiepilépticos [56].

Conclusión

Uno de los mayores problemas que enfrentan los pacientes con epilepsia es la estigmatización, sobreprotección de los familiares, falta de confianza en ellos mismos, los efectos colaterales de la medicación, los factores ambientales, culturales, sociales y económicos, afectando su participación en los deportes en forma plena que los permita desarrollarse como verdaderos atletas o deportistas.

La mayoría de los pacientes con epilepsia se ejercita muy poco o tiene actividad física pobre lo que incrementa la comorbilidad como lo son la depresión y la ansiedad. Requiere ajustes en el paciente con epilepsia y sus familiares,

en donde el paciente epiléptico tiene que aprender de sus errores y tomar decisiones para involucrarse más en actividades físicas recreativas o deportivas diariamente, que lo lleven a disfrutar una vida plena. La actividad física, el entrenamiento y practicar deportes producen cambios físicos, mentales y sociales promoviendo la salud del PE. Además, produce cambios metabólicos en el ciclo lactato/piruvato resultando en un efecto antiepilectogénico, que funciona como un mecanismo protector para el PE. Sabemos que ciertos deportes como son el buceo, paracaidismo, boxeo, artes marciales mixtas, gimnasia, escalar son prohibidos para el paciente con epilepsia porque podría incrementar el riesgo de muerte y el resto de los deportes como son natación, ciclismo, caminar, maratón, deportes de contacto futbol, hockey, tenis, bailar, etc., se permiten con las recomendaciones para cada actividad deportiva. También hay un pequeño porcentaje (10 %) de paciente con epilepsia que el deporte podría causar convulsiones durante o después de la actividad física. Pero en general las actividades deportivas son beneficiosas.

Para terminar es importante que el medico este enterado de los riesgos y beneficios de la actividad física o deportiva para poder responder a las dudas de los paciente con epilepsia y sus familiares

REFERENCIAS

1. Arida RM, Cavalheiro EA, Da Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits. *Sports Med.* 2008; 38(7): 607-615.

2. Kaufman KR, Kaufman ND. Stand up for epilepsy San Diego photo-shoot: a personal odyssey. *Epileptic Disord*. 2013 Jun; 15(2): 211-215.
3. Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep*. 2004 Feb; 3(1): 15-19.
4. Obeid T. Stigma. An aspect of epilepsy not to be ignored. *Saudi Med J*. 2008 Apr; 29(4): 489-497.
5. Beran RG, Jenning VR, Reed T. Doctors´ perspectives of epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 397-406.
6. Taylor DC, Aspects of Seizure disorders, II: on prejudice. *Dev Med Chil Neurol* 1973, 15: 91-94.
7. Kaufman KR, Kaufman ND. Stand Up For Epilepsy San Diego photo-shoot: a personal odyssey. *Epileptic Disord*. 2013 Jun 18. (In press).
8. Jacoby A, Austin JK. Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(Suppl 9): 6-9.
9. de Lima C, de Lira CA, Arida RM, Andersen ML, Matos G, *et al*. Association between leisure time, physical activity, and mood disorder levels in individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul; 28(1): 47-51.
10. Epps SA, Kahn AB, Holmes PV, Boss-Williams KA, *et al*. Antidepressant and anticonvulsant effects of exercise in a rat model of epilepsy and depression comorbidity. *Epilepsy Behav*. 2013 Aug 8; 29(1): 47-52.
11. Gordon KE, Dooley JM, Brna PM. Epilepsy and activity - a population-based study. *Epilepsia*. 2010 Nov; 51(11): 2254-2259.
12. Kanner AM. Epilepsy, depression and anxiety disorders: a complex relation with significant therapeutic implications for the three conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Sep; 84(9): e1.
13. Whitney R, Bhan H, Persadie N, Streiner D, Bray S, *et al*. Feasibility of Pedometer Use to Assess Physical Activity and its Relationship With Quality of Life in Children With Epilepsy: A Pilot Study. *Pediatr Neurol*. 2013 Aug 2. pii: S0887-8994(13)00336-6.
14. Clare M, Smith AJ, Wallace SJ. A child´s first febrile convulsion. *Practitioner* 1978; 221: 775-6.
15. Sillapaa M. Medico-social prognosis of children with epilepsy. *Acta Pediatr Scand* [suppl] 1973; supplement 237.
16. Molander N. Sudden natural death en later childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 1982; 57: 572-576.

17. Sheth SG, Krauss G, Krumholz A, Li G. Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy. *Neurology*. 2004 Sep 28; 63(6): 1002-1007.
18. Téllez-Zenteno JF, Hunter G, Wiebe S. Injuries in people with self-reported epilepsy: a population-based study. *Epilepsia*. 2008 Jun; 49(6): 954-961.
19. Téllez-Zenteno JF, Nguyen R, Hernández-Ronquillo L. Injuries accidents and mortality in epilepsy: a review of its prevalence risk factors and prevention. *Rev Invest Clin*. 2010 Sep-Oct; 62(5): 466-479.
20. Nguyen R, Téllez Zenteno JF. Injuries in epilepsy: a review of its prevalence, risk factors, type of injuries and prevention. *Neurol Int*. 2009 Nov 16; 1(1): e20.
21. Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res*. 2004 Jun; 60(1): 1-16.
22. Beghi E. Accidents and injuries in patients with epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2009 Feb; 9(2): 291-298.
23. Wirrell EC. Epilepsy-related injuries. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl 1): 79-86.
24. Pearn J, Nixon J, Wilky I. Fresch water drowning and near-drowning accidents involving children. A five year total population study. *Med J. Aust* 1976; II: 942-946.
25. Pearn JH. Epilepsy and drowning in childhood. *Br. Med J*. 1977; I: 1510-1511.
26. Livingston S, Pauli LL, Pruce I, Kramer II. Drowning in epilepsy. *Ann Neurol* 1980; 7-495.
27. British Epilepsy Association Co-ordinating committee, swimming and epilepsy. Workinghan. British Epilepsy Association. (leaflet).
28. Lennox WG, Gibbs FA, Gibbs EL. The effects in the electro-encephalogram conditions which influence seizures. *Arch Neurol Psychatr* 1936: 1236-1245.
29. Ounsted C, Hutt SJ. The effect of attentive factors upon bio-electric paroxysms in epileptic children (Abatract). Proc R Soc Med. 1964; 57: 1178.
30. Davison CM, Torunian M, Walsh P, Thompson W, McFaull S, Pickett W. Bicycle helmet use and bicycling-related injury among young Canadians: an equity analysis. Int J Equity Health. 2013 Jul 2;12:48.

31. Frings D, Rose A, Ridley AM, Bicyclist fatalities involving heavy goods vehicles: gender differences in risk perception, behavioral choices, and training. Traffic Inj Prev. 2012 Sep;13(5):493-8.
32. Thomas B, DeRobertis M. The safety of urban cycle tracks: a review of the literature. Accid Anal Prev. 2013 Mar;52:219-27.
33. Ville D. Daily life of an epileptic child. Rev Prat. 2012 Dec;62(10):1410-4.
34. Hoare P. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families. . Seizure. 1993 Dec;2(4):269-75.
35. Hanai T. Quality of life in children with epilepsy. Epilepsia. 1996;37 Suppl 3:28-32.
36. Baker GA, Hargis E, Hsih MM, Mounfield H, Arzimanoglou A,. Perceived impact of epilepsy in teenagers and young adults: an international survey. International Bureau for Epilepsy. Epilepsy Behav. 2008 Apr;12(3):395-401.
37. Yu PM, Ding D, Zhu GX, Hong Z. International Bureau for Epilepsy survey of children, teenagers, and young people with epilepsy: data in China. Epilepsy Behav. 2009 Sep;16(1):99-104.
38. Mims J. Sexuality and related issues in the preadolescent and adolescent fe male with epilepsy. J Neurosci Nurs. 1996 Apr;28(2):102-6.
39. Fountain NB, May AC. Epilepsy and athletics. Clin Sports Med. 2003 Jul;22(3):605-16, x-xi.
40. Nakken KO. Should people with epilepsy exercise? Tidsskr Nor Laegeforen. 2000 Oct 20;120(25):3051-3.
41. O'Donohoe NV. Epilepsies of childhood. Postgraduate Pediatrics Series, London: Butterworth 1979: 122-30.
42. Berney TP, Osselton JW, Kolvin I, Day MJ. (1981) Effect of discothèque environment on epileptic children. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Jan 17; 282(6259):180-2.
43. McLaurin RL. Epilepsy and contact sport: Factors contraindicating participation. In: Harris P, Mawjsky C, ed. Epilepsy: Proceeding of the Hans Berger Centenary symposium. Edinburgh: Chuachill Livingstone, 1974: 301-5.
44. Baird H. The child with convulsions. A guide for parents, teachers, consellors, and medical personnel. New York: Grune & Stratton, 1972; 88-90.
45. American Academy of Pediatrics (1998): Committee of children with hándicaps. The epileptic child and competitive school athletics. P]ediatrics 1998; 42: 700-2.

46. Worster-Drought C. Epileptic death due to suffocation during sleep (letter). Lancet 1970; ii: 876.
47. Eriksen HR, Ellertsen B, Grønningsaeter H, Nakken KO, Løyning Y, Ursin H.(1994) Physical exercise in women with intractable epilepsy. Epilepsia. 1994 Nov-Dec; 35(6):1256-64.
48. Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, Løyning T, Lind E. (1990). Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsia. 1990 Jan-Feb; 31(1):88-94.
49. C D Binnie, D K Trenite, and J Overweg (1981). Effect of discothèque environment on epileptic children. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 February 28; 282(6265): 741.
50. Zifkin BG, Kasteleijn-Nolst Trenité D (2000). Reflex epilepsy and reflex seizures of the visual system: a clinical review. Epileptic Disord. 2000 Sep;2(3):129-36.
51. Taylor I, Marini C, Johnson MR, Turner S, Berkovic SF, Scheffer IE (1999) Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? Ann Neurol. 1999 Jun; 45(6):790-3.
52. Tobimatsu S, Zhang YM, Tomoda Y, Mitsudome A, Kato M.(1999) Chromatic sensitive epilepsy: a variant of photosensitive epilepsy. (50) Ann Neurol. 1999 Jun; 45(6):790-3.
53. Keipert JA. Epilepsy precipitated by bathing: water-immersion epilepsy. Aust Paediatr J. 1969; 5: 244-7.
54. Parsonage MJ, Morgan JH, exley KA. Si-called water immersion epilepsy. In: Janz D ed. Epileptology. Proceedings of the seventh international symposium on epilepsy. West Berlin 1975. London: publishing sciences group, 1976: 50-60.
55. 55- Arida RM, Scorza FA, Cavalheiro EA. Favorable effects of physical activity for recovery in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2010 Jul;51 Suppl 3:76-9.
56. Arida RM, de Almeida AC, Cavalheiro EA, Scorza FA. Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. Epilepsy Behav. 2013 Mar;26(3):273-8.
57. Wong J, Wirrell E. Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy. Epilepsia. 2006 Mar;47(3):631-9.

Capítulo 13

Terapia nutricional cetogénica en la epilepsia.

Resumen:

Existen muchas formas de epilepsia, y en estas es muy frecuente la existencia de diferentes comorbilidades. Muchas formas de epilepsia, per sé, o por la presencia de comorbilidades, pueden cursar con desnutrición, la cual puede verse incluso hasta en más del 60% de los casos. Por otra parte, también los pacientes diagnosticados inicialmente con desnutrición proteínico-calórica, pueden presentar cierto déficit neurológico que, a su vez, suele ir acompañado de convulsiones, esto puede ser encontrado muy frecuentemente en países subdesarrollados con larga historia de malnutrición. Además, la desnutrición se asocia y condiciona, con otros factores tales como dificultad para la alimentación (succionar, masticar y deglutir), reflujo gastroesofágico, anemia y entero parasitosis.

Palabras Clave:

Epilepsia, Nutrición, Desnutrición, Dieta cetogénica

Mary Jane Cordero Cizón

Nutricionista.
Asesoría Nutricional.
Past-President Asociación de Nutricionistas de Guatemala.
Nutricionista Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional, HUMANA
Clínica Nutricional Tu Plato Fuerte

✉ *maryjaneccm@gmail.com*

Definición y antecedentes:

Existen muchas formas de epilepsia, y en estas es muy frecuente la existencia de diferentes comorbilidades como se ha podido revisar en diferentes partes de este libro. Muchas formas de epilepsia, *per sé*, o por la presencia de comorbilidades, pueden cursar con desnutrición, la cual puede verse incluso hasta en más del 60% de los casos.

Por otra parte, también los pacientes diagnosticados inicialmente con desnutrición proteinico-calorica, pueden presentar cierto déficit neurológico que, a su vez, suele ir acompañado de convulsiones, esto puede ser encontrado muy frecuentemente en países subdesarrollados con larga historia de malnutrición [1]. Además, la desnutrición se asocia y condiciona, con otros factores tales como dificultad para la alimentación (succionar, masticar y deglutir), reflujo gastroesofágico, anemia y entero parasitosis.

Terapia Nutricional Cetogénica

Para la aplicación de esta terapia, debe de considerarse fuertemente en un niño en el que han fallado dos terapias de anticonvulsivantes diferentes, no importando su edad y género, y particularmente en aquellos con epilepsias sintomáticas generalizadas. Adicionalmente, se recomienda la utilización de la terapia nutricional en la edad temprana del niño, donde es más fácil de controlarla.

La terapia nutricional cetogénica imita aspectos de la inanición, forzando al cuerpo a quemar grasas en vez de carbohidratos, aplicada comúnmente en los pacientes con epilepsia.

Esta terapia ayuda a mejorar la farmacoresistencia que puede presentarse. Al utilizarla, se presenta una reducción de las convulsiones y mejoría en el control de la conducta [2]. Desde la década de 1920, los estudios han demostrado consistentemente que el 50 a 75% de los niños con dificultad en el control de las convulsiones de todo tipo se han beneficiado con este tipo de tratamiento [3]. Estudios que han observado a los niños que siguen esta dieta por periodos largos, revelan que una tercera parte de ellos han controlado

más del 90% sus convulsiones, y la mitad de ese tercio ha quedado libre de esa condición. Otra tercera parte de niños tuvieron un 50% de control en la reducción de convulsiones, y el último tercio descontinuaron el tratamiento debido a dificultad para seguirlo o poca efectividad en ellos.

Usualmente esta dieta se prescribe para un periodo de 2 a 3 años si se observa que disminuye o para las convulsiones. En caso contrario, se deja de utilizar al poco tiempo (2 o 3 meses).

El tratamiento debe ser monitoreado constantemente, y conforme al análisis se determina hasta cuándo se debe utilizar, ya que conlleva alto riesgo de deterioro nutricional del individuo, además puede presentar complicaciones como deshidratación, hipoglucemia, vomito, acidosis metabólica y, de manera tardía, estreñimiento, hipercolesterolemia, litiasis renal, miocardiopatía, pancreatitis, trastorno de la coagulación y obesidad. Los beneficios primordiales al utilizarla, son la reducción de las convulsiones y mejoría en el control de la conducta neurológica [2].

Se considera una dieta cetogénica (mínimo de carbohidratos y proteína, y alto consumo de grasa), para niños entre 1 y 10 años de edad con epilepsia refractaria, cuyas convulsiones son difíciles de controlar [4]. Se ha visto que puede ser utilizada desde la infancia hasta en jóvenes adolescentes de forma efectiva (con una efectividad superior al 65 %) [5]. Es importante agregar, que a esta dieta se le puede modificar los carbohidratos para que estos sean de un nivel glicémico bajo, lo que contribuirá en un 5% a la eficiencia en la disminución de las convulsiones. Se inicia gradualmente y se aumenta hasta llegar a su meta en un periodo de 3 a 4 días. Durante este tiempo los niveles de azúcar y cetonas son monitoreados. En recientes estudios se ha comprobado

que no se necesita un periodo de ayuno, como se utilizaba con anterioridad [6]. La dieta puede ser efectiva inmediatamente o puede tomar varios meses en hacer su efecto. Cada niño es único, especial e inigualable, y tiene patrones de convulsiones y frecuencias diferentes. Usualmente hay una mejora dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento.

Objetivos de la dieta cetogénica

- Estabilizar las convulsiones mediante la disminución de la inquietud e irritabilidad.
- Vigilar la necesidad de nutrientes clave
- Corregir el déficit nutricional por el uso prolongado de medicamentos anticonvulsivos
- Vigilar las posibles consecuencias cardiacas a largo plazo mientras se sigue la dieta cetogénica
- Proporcionar una dieta adecuada a la edad y actividad del paciente
- Mantener el equilibrio de micronutrientes que tienen efectos positivos sobre la salud mental.

Perfil:

Para la historia clínica del paciente si es niño, en el aspecto de nutrición, deberá obtener:

Estatura, Peso, IMC, Indicadores Z (talla para edad, peso para talla y peso para edad), Perfil socioeconómico de la familia (para adecuar los alimentos a sugerir). Es importante conocer el tipo y la frecuencia de las convulsiones, trata-

mientos previos, y fármacos que al momento utiliza, dependiendo de esto el paciente será candidato o no para el tratamiento nutricional cetogénico [7].

En el caso de adultos (individuos mayores de 20 años) se aplicaran los mismos criterios que en los niños, menos el criterio de edad.

La aplicación de la proporción de la dieta cetonica será dependiendo de la tolerancia, pero también podrá escoger un tratamiento tipo Atkins o utilizar una dieta con carbohidratos con bajo índice glicémico, siempre monitoreado para observar si es viable para mejorar las consecuencias del comportamiento epiléptico [8].

Los estudios de Laboratorio que se requieren para apoyar o modificar el tratamiento nutricional son: Cetona urinaria (niveles en la mañana), EKG, Calcio sérico, albumina, prealbumina, Hb y HCt, Fosfatasa alcalina, Perfil completo de Lípidos, Folato sérico. Análisis de niveles de Ácido fólico sérico, así como selenio, magnesio, manganeso y zinc, estos últimos se pueden lograr en un análisis de cabello.

Contraindicaciones de la terapia nutricional cetogénica.

Los individuos que en el perfil se encuentren con deficiencias o con los defectos siguientes, no deben ser puestos a este tratamiento nutricional especial, ya que pueden tener efectos adversos serios.

- Deficiencia de Carnitina (primaria)
- Deficiencia de Carnitina – palmitoytransferasa I o II
- Defectos en la Beta-oxidación

- Deficiencia en la piruvato-carboxilasa
- Porfiria

Recomendaciones dietéticas nutricionales:

Energía:

La mayor parte de las necesidades energéticas del individuo, las cubre la conversión de la grasa corporal en cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato, aceto-acetato y acetona), los cuales se utilizan en el Sistema Nervioso Central como fuente de energía alterna supliendo el uso de la glucosa.

El nivel calórico se decide para cada individuo, basado en su edad y nivel de actividad. Para llegar al nivel de cetosis deseado, la dieta es calculada en términos de proporciones, por ejemplo 4:1, 3:1, 2:1. En la proporción de 4:1, hay 4 veces más grasa que proteína y carbohidrato combinados. Por lo tanto se deberán proporcionar ácidos grasos de cadena media para cubrir el 60% de las calorías y 10% de otras grasas. El 20% restante se distribuye el 10% para los carbohidratos y el resto para las proteínas. La proporción a utilizar se determinara por el equipo médico, dependiendo de la severidad de las convulsiones y la tolerancia a la dieta cetogénica.

El tratamiento nutricional debe ser planeado de forma adecuada, para que las calorías brindadas cubran las necesidades para el crecimiento normal, desarrollo y actividad. Por lo tanto se debe de llevar un record del crecimiento del niño, para brindarle la cantidad de VET* permitiendo que tenga el peso adecuado para su estatura y edad.

* VET: Valor Energético Total.

Grasas

La cetogénesis ayuda a evitar el evento convulsivo, ya que se suprime a la glucosa como catalizador de sustancias proactivas en el sistema nervioso central, aunque también puede favorecer la degeneración crónica del sistema nervioso debido a la elevada producción de especies reactivas de oxígeno, dejando a las células vulnerables, por lo que, de aplicar este tipo de tratamiento, debe considerarse la suplementación de micronutrientes de acción antioxidante como una necesidad del mismo.

Se sugiere seguir una proporción de 2:1 (como primera línea), 3:1 o 4:1 de grasa a carbohidratos y proteínas. Los triglicéridos de cadena media son más cetogénicos, porque tienen metabolismo y absorción más rápidos. Por lo tanto los triglicéridos de cadena media deberán proporcionar el 60% de las calorías y el 10% adicional de otras grasas que incluyan cualquier fuente de ácido linoleico. Cada comida planificada se puede dividir en 3 comidas o, 3 comidas y 3 refacciones. Cada uno debe tener intercambios de grasa para mantener la proporción dispuesta.

En el consumo de las grasas, para aumentar los triglicéridos de cadena larga, agregar crema agria, crema batida, mantequilla, margarina o aceites en el proceso de guisar, realizar postres, bebidas u otros. Para usar los triglicéridos de cadena media, añadir aderezos de ensalada, jugos de fruta, guisados y aderezos para sándwich.

La mayoría de los niños tratados con la dieta cetogénica no desarrollan una elevación del colesterol, mientras sigan el tratamiento, especialmente si obtienen un suplemento que contenga, por lo menos, 3 gramos diarios de Omega 3 [9]. En el caso de que la dieta eleve el colesterol o los lípidos, esta

debe ser modificada. El uso de estatinas también considerarse como un recurso para disminuir los niveles de colesterol en adultos.

Uno de los efectos secundarios más común en una dieta alta en grasas, es el tiempo de vaciamiento gástrico lento, por lo tanto aunque las porciones se miren más pequeñas, la comida se quedara en el estómago por más tiempo, y dará una sensación prolongada de saciedad.

Proteínas:

La proteína debe satisfacer las necesidades basales del individuo. En un niño menor de 3 años necesitara 1.5 gramos de proteína por kilogramo de peso para la talla y edad. Un paciente de más edad requerirá 1g/kg de peso corporal. Se cubrirá no más del 10% del valor calórico total [10].

La proteína Carnitina, es un nutriente necesario para la función neurológica y el metabolismo en general. Si hay deficiencia puede ser por causa genética o inducida por fármacos, como el acido Valproico [11].

El aminoácido Taurina así como el GABA (ácido gama amino butírico) y colina también resultan de ayuda a nivel del sistema nervioso, y tienen un mecanismo anticonvulsivante. Aunque se ha encontrado que altas dosis de estos nutrientes pueden ser contraproducentes, por lo que si se decide a brindarlos, debe de ser en dosis controladas [12].

Carbohidratos

La glucosa no necesita el uso de energía para acceder al cerebro ya que tiene sus propios canales de paso (GLUT1)†, en comparación con los cuerpos cetónicos que son dependientes de las bombas energéticas. Esta situación puede favorecer en los pacientes epilépticos, la generación de estrés oxidativo y el deterioro neuronal crónico.

Los carbohidratos a consumir deberán cubrir el 20% del VCT. El nivel de carbohidratos no deberá ser menor a 10 gramos.

Debido a que este tratamiento causa, en la mayoría de los casos estreñimiento, se debe incluir en la alimentación gran cantidad de fibra (afrecho y vegetales permitidos) así como tomar suficiente agua.

Utilizar un tratamiento dietético pre-cetogénico en los pacientes (de 2 a 3 días), que sea bajo en carbohidratos, ayuda a que el cuerpo utilice los almacenes de glucógeno y empuja a el uso del metabolismo de las grasas en vez del de carbohidratos para formar cuerpos cetónicos. Este procedimiento ayuda a no poner al individuo en un estado de ayuno extremo, antes de iniciar el tratamiento [13].

El uso de alimentos que tienen carbohidratos con un índice bajo de glicemia (menor a 50) son los mayormente recomendados a esta dieta, que en la mayoría de los casos contienen fibra, y su digestión es lenta, así mismo si se consumen

† GLUT1: Transportador de glucosa tipo 1. Los transportadores de glucosa son proteínas de membrana que en las células de mamíferos se encargan del transporte de glucosa y otras hexosas relacionadas. Se han descrito al menos 14 tipos de proteínas agrupadas en 3 subclases basadas en las similiridades en su arquitectura.

junto a alimentos que contienen grasa, ayudara a disminuir aún más su proceso. Si se usan al pie de la letra, puede liberarse un poco más su consumo, pero siempre monitoreado estrictamente [10].

Vitaminas y minerales:

Debido a la interacción farmacológica, y al desbalance en el porcentaje de ingesta de macro nutrientes habituales, se deberá considerar utilizar suplementos de micronutrientes, en especial Calcio, vitamina D, ácido fólico y vitaminas E, B6 y B12.

La terapia anticonvulsiva puede causar interferencia con el metabolismo de la vitamina D, lo que lleva a un desequilibrio del calcio y posiblemente, a raquitismo u osteomalacia. En vista de lo anterior, siempre es recomendable agregar a la terapia 25-hidroxivitamina D [14].

La Vitamina B6, está relacionada con la función neuronal. No deben tomarse dosis elevadas de piridoxina con fenobarbital o fenitoina, pues esta práctica podría comprometer el control de las convulsiones. Si se añade, deberá mantenerse en el rango de dosis más bajas y vigilar los niveles séricos del fármaco. La suplementación en dosis altas de esta vitamina puede traer en algunos pacientes algunos efectos secundarios, como síntomas gastrointestinales, los cuales se reducen a medida que baja la dosis. En corto plazo (4 semanas) de suplementación, se ha reportado que los pacientes se han visto en un 90% libres de convulsiones [15, 16].

Los niños que toman medicamentos anti-epilépticos, muestran niveles sanguíneos más bajos de Vitamina E que niños

en grupos control, así mismo se ha encontrado que la vitamina E también previene convulsiones en animales, por lo que su suplementación es importante [4, 17, 18].

Una mujer embarazada afectada de epilepsia, debe tomar suplementos de vitaminas prenatales y aumentar la dosis de ácido fólico (mayor de la recomendada para esta etapa), debido a que el medicamento anticonvulsivo puede interferir con la forma en que el cuerpo absorbe esta vitamina. El ácido fólico se agota con las convulsiones. Los medicamentos anticonvulsivantes eliminan todavía más el ácido fólico, lo que implica la necesidad de una suplementación controlada, ya que la respuesta al beneficio es lenta.

Es recomendable que la mujer que padece epilepsia y desee quedar embarazada debería de tomar ácido fólico durante un período mínimo de 6 meses antes para obtener el mayor beneficio posible de esta vitamina. Asímismo es importante que siga una alimentación controlada con los cambios pertinentes técnicos nutricionales a cada trimestre, dormir lo suficiente y hacer ejercicio de forma regular para que el embarazo llegue a término de forma segura y saludable.

El mineral manganeso, se ha encontrado deficiente en uno de cada tres niños afectados con epilepsia. Este es esencial para el correcto funcionamiento del cerebro. La deficiencia de Magnesio puede ser causada por el tratamiento anticonvulsivante, lo que puede causar diarrea, mala absorción, pérdidas urinarias, estrés [19].

En el caso del Zinc, se ha observado niveles bajos en niños con epilepsia, y con los medicamentos estos niveles decaen aún más. Este mineral es un buen aliado de la Piridoxina, puesto que ayuda a convertirla en forma activa, piridoxal

fosfato. Es muy probable que algunos niños que puedan tener reacciones adversas a las dosis muy altas de vitamina B6 no las sufran si se les administra vitamina B6 junto con zinc.

Agua.

Suplementar suficiente para colaborar en evitar el estreñimiento. También mejora el riesgo a tener piedras en los riñones. La recomendación de consumo es de 2 litros por día.

Misceláneos.

Los siguientes alimentos no contienen cantidades representativas de proteínas, carbohidratos y grasas, por lo que pueden ser utilizados sin calcularse dentro de la planificación de las comidas [7].

> Consomé, café normal y descafeinado, saborizantes, gelatina sin sabor, hierbas, te, vinagre, sal, pimienta, perejil, mostaza. Azucares artificiales no calóricos.

Fármacos de uso común y posibles efectos secundarios sobre el sistema gastrointestinal y el estado nutricional

- Carbamacepina: Causa resequedad de la boca, nausea, vomito, anorexia, baja de las cuentas de eritrocitos y leucocitos.
- Ácido Valproico: Puede causar nausea, vomito, anorexia, aumento de peso o perdida de pelo.

- Etosuximida, trimetadiona y primidona: Pueden causar molestias gastrointestinales, anemia y pérdida de peso. Deben tomarse con leche.
- Felbamato: Puede causar estreñimiento, nausea y anorexia.
- Fenitoina: Causa hiperplasia de encías e intolerancia a los carbohidratos, disminuye absorción de Folato y Vitamina B12. Si se suplementa Vitamina B6, puede cambiar la farmacocinética de este medicamento.
- Fenobarbital: Depleta las vitaminas D, K, B12, B6, Folato y Calcio. Puede presentarse nausea, vomito, sedación y anorexia.
- Jarabes para la tos, laxantes y otros fármacos: Tienen un alto contenido de carbohidratos, habrá que vigilar las interacciones medicamentosas [20].

Alimentos que pueden causar convulsiones

Algunos estudios han demostrado que la ingesta de algunos alimentos puede incidir desfavorablemente en la frecuencia con que se presentan las convulsiones, tal es el caso de: leche, queso, trigo, maíz, soja, huevo, chocolate, naranja, benzoato de metilo (un conservante), tomate, tartrazina (colorante), pescado, carne de cerdo y carne de res [21]. Por lo tanto, si se determina que el número de convulsiones aumenta con el consumo de cualquiera de estos alimentos, el paciente deberá evitarlo.

Educación al paciente.

- Al utilizar el tratamiento cetogénico, todas las comidas deben ser cuidadosamente preparadas y pesadas. Cada plato debe ser comido en su totalidad para que el tratamiento sea efectivo.
- Las dietas cetogénicas causan nausea y vómito, una pequeña bebida de jugo de fruta puede ayudar a aliviar los síntomas. Siempre que esté dentro de la regulación de la dieta.
- Debe evitarse el uso de alcohol durante se está bajo un régimen de dieta cetogénica.
- El paciente y los miembros de la familia deben obtener amplio conocimiento de los aspectos del tratamiento. Explicándoles el rol y el desarrollo de la terapia, las dificultades que pueden aparecer, su eficacia y sus efectos secundarios. Así mismo, deben saber las metas reales aplicadas a su individualidad y dejar claro que el paciente no espere una cura instantánea.
- En caso de que el paciente sea muy joven, los padres deben decidir la aplicación del tratamiento, y la cooperación del niño, cuando tenga capacidad de comprender lo que sucede, es uno de los aspectos más importantes, para lograr el éxito del tratamiento.
- La mayoría de nosotros estamos acostumbrados a celebrar ocasiones especiales, con amigos y familia centrados en la comida. Es importante que para el manejo de este tipo de pacientes se instruya que las actividades familiares se realicen, tratando lo más posible en desarrollarse alrededor de la actividad en sí, y no de la comida, para poder ser sensibles a la limitación

única que tiene la terapia, y así garantizar su efectividad y evitar recaídas.

- Es necesario concientizar al niño de que si hace trampa consumiendo alimentos (en cantidad o calidad) que no esté contemplado en su restricción de alimentos, existe la posibilidad de que se presente una convulsión.
- Tomar en cuenta que la dieta cetogénica no debe aplicarla sin guía médica y nutricional, además que usar este tratamiento no excluye el medicamento farmacológico que le ha dado el médico, a menos que este lo autorice ya en las últimas fases de la ejecución del mismo.

Referencias

[1] Dike GL. (1999) Severe malnutrition due to subtle neurologic deficits and epilepsy: report of three cases. *East Afr Med J.* **76**: 597–598.

[2] Mandel A, Ballew M, Pina-Garza JE, Stalmasek V, Clemens LH. Medical costs are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 2002 Mar; 102(3): 396-398

[3] Peterman MG. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy: a preliminary report. *Am J Dis Child* 1924; 28: 28-33.

[4] Ogunmekan AO, Hwang PA. A randomized, double blind, placebo-controlled, clinical trial of D-alpha-tocopheryl acetate (vitamin E), as add-on therapy, for epilepsy in children. *Epilepsia*. 1989, 30(1): 84-89.

[5] Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia*. 2003; 44(6): 847-851

[6] www.ketogenicdietindia.org

[7] Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109: 780-783.

[8] Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins Diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1789-91.

[9] Liu YM, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol*. 2013; 28(4): 479-83.

[10] Nelson, Jennifer, et al. Mayo Clinic Diet Manual 1994, Editorial Mosby. Pp 561-578

[11] De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia*. 1998, 39(11): 1216-1225.

[12] Holford, Patrick. Optimun Nutrition for the Mind.2005 Edicion Robinbook, Barcelona. pp 347-353

[13] Nathan JK, Purandare AS, Parekh ZB, Manohar HV. Ketogenic Diet in Indian Children with uncontrolled epilepsy. *Indian Pediatr*. 2009; 46(8): 669-73

[14] Escott, S, et al. Nutrición, Diagnóstico y tratamiento. 5ta ed. 2005 Mcgraw-Hill pp153-154

[15] Botez MI, Botez T, Ross-Chouinard A, Lalonde E. Thiamine and folate treatment of chronic epileptic patients: a controlled study with the Wechsler IQ scale. *Epilepsy Res*. 1993; 16(2): 157-163.

[16] Joyal C, Maag U, Bachevalier J. Cerebrospinal fluid and blood thiamine concentrations in phenytoin-treated epileptics. *Can J Neurol Sci*. 1982; 9(1): 37-39.

[17] Kataoka K, Kanamori N, Oishi M, Yamaji A, Tagawa T, Mimaki T. Vitamin E status in pediatric receiving antiepileptic drugs. *Dev Pharmacol Ther*. 1989; 14(2): 96-101.

[18] Raju GB, Behari M, Prasad K, Ahuja GK. Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of D-alpha-tocopherol (vitamin E) as add-on therapy in uncontrolled epilepsy. *Epilepsia*. 1994; 35(2): 368-372.

[19] Alan R. Gaby. 2007. Natural Approaches to epilepsy. Alternative Medicine Review Vol 12 Number 1.

[20] Carl E. Stafstrom, Dietary Approaches to Epilepsy Treatment: Old and New Options on the Menu. *Epilepsy Curr*. 2004; 4(6): 215–222.

[21] Egger J, Carter CM, Soothill JF, Wilson J. Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine. *J Pediatr*. 1989; 114(1): 51-58.