

Principales mecanismos de acción farmacológica en las crisis epilépticas difíciles de estabilizar

Dra. Cecilia Zavala-Tecuapetla ¹, M en Cs. Aristides III Sampieri ², M en Cs. David Calderón-Guzmán ³, Dra. Liliana Carmona-Aparicio ^{3*}.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes y a pesar de que existen muchos fármacos antiepilepticos aprobados, existe una gran proporción de pacientes que no responde al tratamiento farmacológico, aún cuando estos fármacos actúan por distintos mecanismos. En este sentido, tanto los modelos animales como la experiencia con los pacientes, han sido de utilidad para el estudio de los mecanismos que puedan explicar la carencia de respuesta a fármacos en algunos tipos de epilepsia. Actualmente, tres hipótesis prevalecen. La hipótesis del transportador que implica una expresión aumentada de las proteínas capaces de transportar los fármacos fuera del foco epiléptico (p. ej. la glicoproteína-P, PgP). La hipótesis de modificación de "blancos farmacológicos" que implica cambios en los niveles de receptores o canales iónicos a nivel celular dentro del área epiléptica lo que la hace menos susceptible a los fármacos antiepilepticos. La tercera hipótesis es denominada modelo de gravedad intrínseca de la epilepsia

que propone que existe una continuidad en la severidad de la enfermedad lo que determina su respuesta relativa a la medicación. Sin embargo, es posible que existan factores neurobiológicos que puedan explicar tanto la severidad de la epilepsia como la resistencia al tratamiento farmacológico.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades crónicas del sistema nervioso más antiguas que se conocen. Se caracteriza por uno o varios trastornos neurológicos que predisponen al cerebro a presentar crisis convulsivas espontáneas y recurrentes, que suelen tener consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

Para los neurólogos su diagnóstico y tratamiento son un reto; para el paciente epiléptico y la sociedad en general, tiene consecuencias en la calidad de vida y en los costos derivados de su tratamiento.

La epilepsia ocurre en 1% de la población general ¹, mientras que en la población pediátrica se presenta en 18.5 de cada 1000 niños ². A pesar de la introducción de nuevos fármacos antiepilepticos en años recientes, entre 30 y 40% de la población adulta e infantil con este padecimiento muestra resistencia a los fármacos antiepilepticos ^{2,3}.

Actualmente, no existe un consenso general de la definición de epilepsia difícil de estabilizar; se utilizan muchos términos sinónimos: epilepsia refractaria a fármacos, epilepsia intratable, epilepsia resistente al tratamiento de fármacos o epilepsia farmacorresistente, epilepsia grave e incapacitante. La mayoría de los autores coincide en que es la que no responde al uso de dos o tres fármacos antiepilepticos de primera elección con la máxima dosis tolerada, ya sea monoterapia o en combinación, en un periodo entre uno y dos años. Otros autores la definen

¹ Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Sede Sur, México D.F., México.

² Laboratorio de Biología Molecular y Genómica. Depto. Biología Celular, Facultad de Ciencias, UNAM.

³ Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. en C. Liliana Carmona-Aparicio. Investigadora en Ciencias Médicas "C". Laboratorio de Neuroquímica, Torre de Investigación. Insurgentes Sur 3700, Letra C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P 04530, México D.F. Teléfono celular: 044-5525334306 Teléfono: (+52) (55) 10840900 (1429) Email: c_aparicio@yahoo.com.mx
Recibido: febrero, 2011. Aceptado: marzo, 2011.

Este artículo debe citarse como: Zavala-Tecuapetla C, Sampieri A, Calderón-Guzmán D, Carmona-Aparicio L. Principales mecanismos de acción farmacológica en las crisis epilépticas difíciles de estabilizar. Acta Pediatr Mex 2011;32(2):125-127.

como la que se caracteriza por una o más crisis al mes a pesar de un tratamiento adecuado con un mínimo de dos fármacos^{1,4}.

MECANISMOS RESPONSABLES DE LAS CRISIS EPILEPTICAS DIFÍCILES DE ESTABILIZAR

La resistencia farmacológica en LOS pacientes con epilepsia puede deberse a mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos:

Los **mecanismos farmacocinéticos** son los que impiden que se alcancen las concentraciones del fármaco antiepileptico en el sitio de acción. Entre ellos están los siguientes: administración de una dosis inadecuada (seudoresistencia); nivel sérico subterapéutico, a pesar de una dosis adecuada; nivel sérico en límite terapéutico, pero con una concentración insuficiente del principio activo en el parénquima cerebral.

El efecto biológico de un fármaco antiepileptico se debe a las propiedades físicas del principio activo, una de las más importantes de las cuales es la liposolubilidad, la que afecta su distribución en los diferentes compartimentos del sistema nervioso central. En general, los mecanismos farmacocinéticos obedecen a factores que influyen en la absorción, en el metabolismo y en la eliminación del fármaco y sus metabolitos¹.

Los **mecanismos farmacodinámicos** que participan en la resistencia a los antiepilepticos son todos los factores que alteran la acción de dichos fármacos en sus sitios de acción, en el sistema nervioso central (sitios diana), a pesar de que haya niveles séricos y concentraciones adecuados en el parénquima cerebral. Las alteraciones farmacodinámicas pueden ocurrir en la sinapsis (sitio de comunicación neuronal) o en los sitios efectores ubicados en la membrana neuronal (canales iónicos, receptores)¹.

Se sugieren tres hipótesis para tratar de explicar posibles alteraciones farmacodinámicas, a las cuales nos referiremos a continuación:

1^a Hipótesis del transportador. Consiste en que en el foco epiléptico existe incremento de la expresión de proteínas que transportan fármacos, principalmente de la glicoproteína-P (PgP), debido a cambios adquiridos en el foco epiléptico o debido a una variación genética del gen que la codifica. El estado de refractariedad a los medicamentos se debe a una expresión aumentada del gen de resistencia a fármacos múltiples (MDR, “Multidrug Resistance”) y

de la proteína que dicho gen codifica (la glicoproteína-P). La PgP es una proteína dependiente de ATP, la cual expresa fármacos y material tóxico de las células al torrente sanguíneo, esto es, hay transporte del fármaco fuera del foco epiléptico. Estas proteínas son predominantemente expresadas tanto en células endoteliales como en astrocitos y regulan la capacidad de paso de los fármacos antiepilepticos a través de la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR. Como resultado de la regulación a la elevación de la glicoproteína-P, se ha observado una reducción de las concentraciones de fenitoína y oxcarbazepina en los focos epilépticos. Es posible que la administración intracerebral de inhibidores de la PgP, como el verapamilo o el PSC833, eviten el transporte de los fármacos antiepilepticos del medio extracelular al torrente sanguíneo y finalmente se facilite su acción a nivel cerebral^{5,6}.

2^a Hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos” que implica cambios en los niveles de receptores o canales iónicos a nivel celular dentro del área epiléptica, lo que la vuelve menos susceptible a los fármacos antiepilepticos. La hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos” sugiere que alteraciones intrínsecas (genéticas) y adquiridas (relacionadas con la enfermedad) de la estructura, de la funcionalidad o de ambas, de los blancos de los fármacos antiepilepticos en las regiones cerebrales epilépticas, reducen los efectos del fármaco. Estos “blancos” incluyen los canales iónicos y los receptores. Por ejemplo, se han observado cambios en los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio, así como en los receptores GABA-A, lo que conduce a la reducción de la eficacia de varios fármacos antiepilepticos⁶.

3^a Hipótesis denominada modelo de gravedad intrínseca de la epilepsia. Esta propone que existe una continuidad en la severidad de la enfermedad, lo que determina su respuesta relativa a la medicación. Estudios recientes muestran que una frecuencia elevada de convulsiones en la fase inicial de la epilepsia, es el factor de riesgo dominante que interviene en la posibilidad de la remisión de las crisis y supera la contribución de otros factores relacionados con el pronóstico, incluyendo la etiología de la epilepsia, el tipo de crisis, el resultado del EEG o la proyección de imagen. Estos datos apoyan el modelo de gravedad intrínseca de la epilepsia, que trata de explicar el fracaso de los fármacos antiepilepticos evaluando diferencias en la severidad de la epilepsia dadas por la frecuencia de las convulsiones durante las primeras fases de la enfermedad⁷.

Las primeras dos hipótesis han sido objeto de críticas, y tienen sus puntos débiles evidentes. Para la hipótesis del transportador se requiere que todos los fármacos antiepilepticos actúen en las proteínas de transporte, puesto que los pacientes son resistentes a todos los fármacos. Sin embargo, no hay evidencia de que todos los medicamentos antiepilepticos son sustratos de la glicoproteína-P, además de que la glicoproteína-P humana podría no tener la misma actividad que la glicoproteína-P evaluada en modelos animales.

La hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos” se ve debilitada por el hecho de que los pacientes tienen resistencia a medicamentos que tienen distintos mecanismos de acción. Los diversos fármacos antiepilepticos probablemente son afectados de manera distinta por alguno de estos mecanismos. La farmacoresistencia probablemente es un problema complejo y una sola teoría no es suficiente para explicar el fenómeno. Tal vez la epilepsia se deteriora con el tiempo, y algunos pacientes tienen una enfermedad más grave debido a un mayor grado de progresión que otros⁷.

Los pacientes con crisis difíciles de estabilizar son un grupo heterogéneo; se les puede ofrecer un tratamiento individualizado y adaptado sólo cuando se conozcan los mecanismos básicos de la resistencia.

A pesar de esto, si un paciente sufre crisis difíciles de estabilizar existen varias opciones de tratamiento alterno entre las que destacan: a) resección quirúrgica, con objeto de eliminar el área de generación; b) la cirugía funcional,

con el propósito de impedir la propagación de la actividad epiléptica; c) estimulación del nervio vago; d) estimulación cerebral profunda; e) dieta cetogénica; f) posible uso de fármacos bloqueadores de la glicoproteína-P; y g) la terapia génica.

Agradecimientos

Agradecemos a la Lic. Cecilia Solís Galicia su participación en la búsqueda y adquisición de algunas de las publicaciones usadas en este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres Zambrano M, Castillo Támara E, Camargo Ballesteras JM. Resistencia farmacológica en epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2007; 23: 278-85.
2. Ruiz-García M, Sosa-de-Martinez C, González-Astiazarán A, Rueda-Franco F. Clinical-etiological and therapeutic profile of 719 Mexican epileptic children. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 593-98.
3. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1376-81.
4. Beleza P. Refractory Epilepsy: A Clinically Oriented Review. *Eur Neurol* 2009; 62: 65-71.
5. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14.
6. Löscher W. Mechanisms of drug resistance. *Epileptic Disord* 2005; 7: S3-S9.
7. Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Currents* 2009; 9: 47-52.