

## Avances en el manejo de la epilepsia

Paul Shkurovich Bialik,\* Miguel Ángel Collado Corona\*\*

\* Departamento de Neurofisiología Clínica. Centro Neurológico. Centro Médico ABC.

\*\* Centro Neurológico. Hospital ABC Santa Fe.

### RESUMEN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes, pues afecta a más de 60 millones de personas en el mundo. Corresponde a una de las principales causas de atención neurológica, situándose inmediatamente después de las demencias neurodegenerativas, la enfermedad vascular cerebral y la migraña. En nuestro país, estudios epidemiológicos han encontrado tasas de prevalencia e incidencia similares a las de otros países en vías de desarrollo, con un número total de sujetos que oscila entre 1.5 y 2 millones. La epilepsia corresponde a un desorden que afecta a sujetos de todas las edades, y es particularmente prevalente antes de los dos y después de los 60 años de edad.

Durante las últimas décadas, los adelantos en el conocimiento de los diferentes tipos de epilepsia, el desarrollo de herramientas diagnósticas como la electroencefalografía y video-electroencefalografía, las técnicas de imagenología estructural y funcional, la generación y el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos, así como el refinamiento de procedimientos neuroquirúrgicos, han impulsado dramáticamente la creación y el crecimiento de centros especializados de tratamiento médico y quirúrgico de la epilepsia refractaria en diversos centros en todo el mundo.

Durante los últimos 75 años, el incremento del número de fármacos antiepilépticos ha sido dramático. Durante la década de los años treinta, el armamento farmacológico para el control de la epilepsia se limitaba únicamente a dos fármacos: el fenobarbital y la fenitoína; el primero asociado a severos efectos adversos sedantes. Actualmente contamos con más de 20 fármacos aprobados para el tratamiento de la epilepsia y una cantidad similar que se encuentra en estudios clínicos y preclínicos. Paradójicamente al incremento del número de nuevas moléculas y fármacos disponibles, la cifra de pacientes que no adquieren un control adecuado de las crisis es cercano al 30%, número similar al que se observaba cuando se contaba únicamente con cuatro fármacos antiepilépticos, por lo que la cirugía de epilepsia se ha convertido en una opción cada vez más accesible para el grupo de pacientes farmacoresistentes. Para la correcta selección de los candidatos quirúrgicos, ya sea para procedimientos resectivos o bien paliativos, inicia una evaluación con la realización de estudios de video-electroencefalografía digital, que permita establecer una correlación electroclínica de los eventos paroxísticos sospechosos de crisis convulsivas. Posteriormente, se realizan estudios de imagenología estructural, donde la resonancia magnética de alta resolución se ha convertido en una de las principales herramientas para determinar la zona epileptogénica; las técnicas de resonancia se pueden complementar mediante estudios espectroscópicos para el estudio de metabolitos cerebrales o estudios de imagenología funcional, tales como la tomografía por emisión de positrones y la tomografía por emisión de fotón único. Todas estas herramientas utilizan un principio esencial de convergencia, donde la evaluación prequirúrgica tiene como meta la correcta localización del foco epileptogénico y la valoración de una posible resección segura para el paciente.

La neuropsicología permite el adecuado conocimiento de las condiciones prequirúrgicas del paciente, el cual puede ser complementado mediante la prueba de Wada, que permite adquirir un conocimiento acerca de la lateralidad del lenguaje, el estado de memoria de los pacientes y la estimación de los riesgos postquirúrgicos.

La esclerosis mesial del lóbulo temporal constituye la etiología más prevalente en epilepsia refractaria y es la patología más frecuente de la epilepsia del lóbulo temporal, por lo que corresponde a la intervención quirúrgica más frecuente; ésta es capaz de ofrecer a los pacientes una alta posibilidad de libertad de crisis tras el procedimiento, con un dramático impacto positivo en su calidad de vida.

**Palabras clave:** Epilepsia, crisis convulsivas, electroencefalograma (EEG), video-electroencefalograma (VEEG).

### ABSTRACT

*Epilepsy is one of the most frequent neurological conditions, affecting more than 60 million people in the world. It is the third most common neurological condition, after neurodegenerative dementias, cerebral vascular disease and migraine. Prevalence rates in Mexico are similar to those reported in other emerging countries, with a total number of 1.5 to 2 million patients. Epilepsy can affect people of any age and is particular prevalent in the very young or the very old.*

*Epilepsy patients respond to medical treatment in up to 70% of the cases, however the number of drug resistant patients has not significantly changed in the last decades, despite the availability of newer antiepileptic drugs. Surgical management should be considered in these patients, however a careful selection process needs to be followed, including electroencephalogram (EEG) and Video-EEG, structural and functional imaging studies to determine the convergence of the epileptogenic zone (EZ) by different diagnostic techniques. Neuropsychological testing and sometimes Wada testing to lateralize language and memory function are also used.*

*Mesial temporal sclerosis is the most prevalent etiology in drug resistant epilepsy, and also the most frequent pathology in the temporal lobe, making temporal lobectomy a readily available surgical intervention of such patients, that can dramatically improve seizure control as well as quality of life of epilepsy patients.*

**Key words:** *Epilepsy, seizures, electroencephalogram (EEG), video-electroencephalogram (VEEG)*

## INTRODUCCIÓN

La posibilidad de controlar efectivamente a pacientes con epilepsia mediante fármacos antiepilépticos oscila entre 60 y 80%, mientras que el resto continúa presentando crisis en mayor o menor intensidad.<sup>1</sup> A pesar del desarrollo de múltiples fármacos, esta cifra no ha cambiado significativamente en las últimas décadas, es decir que, a pesar de contar con un mayor número de moléculas con propiedades anticonvulsivas, el número de pacientes que no responden favorablemente a éstas es similar al que no respondían al uso de fármacos de primera línea, como los barbitúricos y las fenitoínas.<sup>2</sup>

El interés de encontrar opciones de tratamiento para los pacientes refractarios a los anticonvulsivantes ha generado un importante desarrollo de centros especializados de tratamiento de epilepsia, con protocolos orientados a detectar los posibles pacientes a los que se les puede ofrecer un tratamiento quirúrgico.

Ante la sospecha de un evento paroxístico de naturaleza epiléptica, la primera pregunta a responder es si realmente se trata de un evento epiléptico, tratando de enmarcar el cuadro en un síndrome determinado según la clasificación internacional de las crisis epilépticas, para definir así la elección del fármaco inicial. Los síndromes epilépticos pueden corresponder a epilepsias generalizadas, como aquellas que manifiestan una actividad electrocerebral anormal de manera difusa en ambos hemisferios cerebrales, o bien ser focales, cuando generan actividad eléctrica patológica en un área discreta del cerebro. Desde el punto de vista fisiopatológico, las crisis epilépticas corresponden al fenómeno clínico resultante de una hiperexcitabilidad e hipersincronía neuronal anormal. Una crisis epiléptica es una alteración intermitente y estereotipada de la conciencia, del comportamiento, emoción, de la función motora, percepción o sensación derivadas de una súbita y excesiva descarga neuronal. Estas descargas eléctricas se deben a un desequilibrio entre los mecanismos excitatorios e inhibitorios cerebrales. La epilepsia es la condición que se establece cuando estas crisis se presentan de manera recurrente y no provocada a través del tiempo.

Para la correcta valoración del paciente con epilepsia, es necesaria la determinación de la causa y la loca-

lización de esta actividad eléctricamente aumentada; esto se hace mediante herramientas diagnósticas invasivas y no invasivas que se presentarán a continuación.<sup>3</sup>

## VIDEO-ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La video-EEG es una técnica en la que se realiza un electroencefalograma continuo con un equipo digital y una grabación simultánea y sincronizada de la conducta y la actividad motora mediante un circuito cerrado de televisión. Se utiliza en pacientes con sospecha de epilepsia o en desórdenes paroxísticos no epilépticos (síncope, arritmias cardíacas, ataques isquémicos cerebrales transitorios, movimientos anormales y desórdenes del sueño), así como condiciones psiquiátricas, como los ataques de pánico, síndromes conversivos y crisis psicógenas.

El monitoreo prolongado permite la identificación de la actividad ictal (durante las crisis) e interictal (fuera de las crisis); también ayuda a reconocer otras anomalías no epilépticas como trastornos del ritmo cardíaco; además permite la correcta clasificación de las convulsiones y la correlación del comportamiento del paciente con los hallazgos electroencefalográficos, facilitando así la elección de una terapéutica adecuada.

En casos de pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, la duración habitual del registro es de varios días (los necesarios para capturar un suficiente número de eventos que permita caracterizar la naturaleza de los mismos, así como su origen eléctrico). Estos estudios habitualmente requieren de una cuidadosa reducción de los fármacos antiepilépticos para disminuir los tiempos de estancia hospitalaria, y deben realizarse en unidades capaces de ofrecer los cuidados necesarios al paciente durante una crisis.

Uno de los beneficios del monitoreo prolongado es la posibilidad de estudiar los efectos de las etapas del sueño en la actividad epiléptica. El sueño de ondas lentas y la privación de sueño son generadores de la actividad epiléptica interictal y de algunos tipos de crisis convulsivas.

Durante los estudios de V-EEG se utilizan electrodos de superficie no invasivos, pero se pueden incluir también electrodos seminvasivos, tales como los esfenoideos (alambre de plata recubierto de teflón), colocados

mediante anestesia local en la fosa zigomática y que permiten un registro más cercano a los polos de los lóbulos temporales, o los colocados en la cercanía del *foramen ovale* mediante fluoroscopia, que igualmente enriquecen la información procedente de estructuras profundas del lóbulo temporal.<sup>4</sup>

Mediante estos electrodos es posible registrar la actividad anormal en estados interictales, la cual ofrece información topográfica relacionada con la zona irritativa, es decir, aquella que genera puntas u ondas agudas y es producto de la actividad hipersincrónica neuronal. El registro ictal se caracteriza por la presencia de actividad rítmica y sinusoidal en el rango de la actividad theta (4 a 7 Hz), beta (mayor a 13 Hz), alfa (8 a 10 Hz) o por descargas repetitivas, las cuales evolucionan en frecuencia, campo o amplitud. También es posible observar una atenuación o supresión de la actividad en crisis que se originan en regiones extratemporales, particularmente en los lóbulos frontales. La lentificación postictal lateralizada o regional parece ser confiable para la localización de la crisis focal. El valor localizador de la actividad ictal en las convulsiones extratemporales parece ser inferior al de las crisis temporales (*Figura 1*).

Cuando la información obtenida mediante técnicas no invasivas es incompleta o discordante, es posible realizar estudios de monitoreo invasivo, los cuales consisten en la colocación de electrodos subdurales o profundos mediante una craniectomía amplia, o bien, la colocación de electrodos profundos mediante técnicas estereotácticas. Ambas técnicas permiten el registro de la actividad epiléptica interictal, así como el registro ictal durante los eventos convulsivos clínicos (*Figura 2*).

## SEMIOLÓGÍA ICTAL

La semiología ictal, es decir, las manifestaciones clínicas que se presentan antes, durante y después de la crisis, proporciona datos de gran valor en el análisis de la localización y la lateralización de las crisis. La actividad clónica de un miembro o de la cara, con versión forzada de la cabeza o los ojos a un lado (cuando ocurre en las etapas tempranas de una convulsión) sugiere el inicio en el hemisferio contralateral. En el 25% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, una postura distónica unilateral de un miembro sugiere foco en el hemisferio contralateral. Las alteraciones en el lenguaje postictal predicen epilepsia originada en el lóbulo temporal dominante para el lenguaje, mientras que el lenguaje ictal sugiere fuertemente que la crisis se origina en el lóbulo temporal no dominante.

Después de registrar el número de crisis deseadas (habitualmente entre tres y cinco), se reinicia el uso de anticonvulsivantes mediante una dosis de carga intravenosa para posteriormente retornar al anticonvulsivante oral más indicado para el tipo de crisis y del síndrome epiléptico.

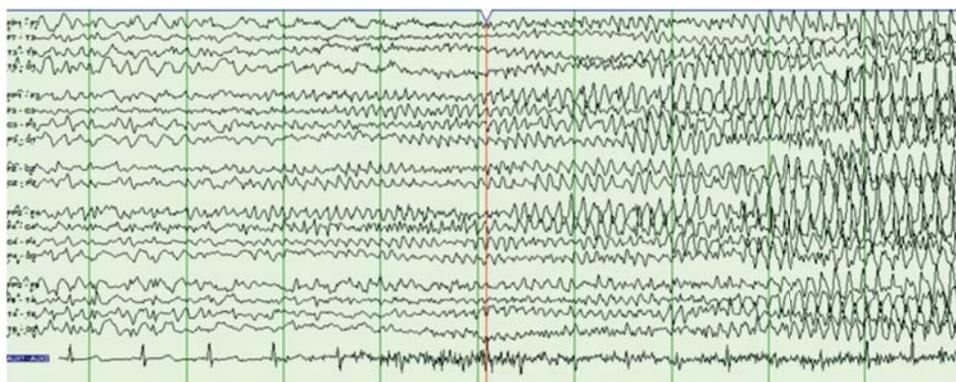
## MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía (MEG) corresponde a una nueva modalidad para la localización de actividad epileptiforme, esencialmente ictal, en pacientes con epilepsia focal y proporciona, además, una mejor localización debido a que los campos magnéticos no son atenuados por el cráneo y el cuero cabelludo. La actividad epileptiforme registrada mediante MEG



**Figura 1.**

Electroencefalograma interictal. Descarga temporal derecha.



**Figura 2.**

Electroencefalograma interictal. Crisis electrográfica, inicio frontocentral derecho con rápida propagación al hemisferio contralateral.

permite la determinación de dipolos con imágenes de resonancia magnética, una técnica conocida como *imágenes de fuentes magnéticas* y representa uno de los principales adelantos diagnósticos en el campo de la epileptología contemporánea.

## ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Entre las modalidades de imagenología anatómica, la resonancia magnética (RMN) ha desplazado a la tomografía computada (TC) debido a su gran resolución espacial para determinar la anatomía normal y patológica cerebral. La esclerosis de las estructuras mesiales del lóbulo temporal es el hallazgo patológico más común de las crisis parciales complejas refractarias al tratamiento médico.

La RMN permite definir las estructuras de la sustancia gris, como la neocorteza, para poder evaluar la presencia de displasias corticales, heterotopias y alteraciones en la formación hipocampal, tales como esclerosis mesial temporal, tumores, parasitosis, malformaciones vasculares, secuelas de traumatismos craneales, etcétera, al igual que la anatomía de la sustancia blanca.

Los hallazgos de la RMN han demostrado ser útiles en la identificación de la esclerosis mesial temporal; mediante ella se observa atrofia del hipocampo en secuencias de T1 o aumento de la intensidad en T2 y FLAIR; también permite estudiar en forma adecuada la anatomía estructural y giral del lóbulo temporal. Existe una estrecha relación entre la posibilidad de obtener un éxito quirúrgico en términos de libertad de crisis, con la presencia de patología estructural demostrable en estudios de RM, particularmente cuando el área estructuralmente comprometida es el lóbulo temporal.

En casos de sospecha de lesión temporal profunda (hipocampal) y resonancia magnética convencional

normal, es posible realizar un estudio complementario mediante la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), la cual permite una evaluación volumétrica de metabolitos intracerebrales que permiten una adecuada localización y lateralización del foco epileptogénico con énfasis en la medición de N-acetil aspartato (NAA) como marcador neuronal, observándose un pico disminuido representado por atrofia hipocampal por pérdida neuronal; además es posible encontrar la presencia de un aumento de lactato durante el estado postictal debido a glucólisis anaeróbica, particularmente cuando las crisis inician en el lóbulo temporal.<sup>5</sup>

Estudios de espectroscopia en la esclerosis mesial-temporal han demostrado una buena correlación entre el EEG lateral y los niveles de N-acetil aspartato.

## TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Esta técnica representa una exploración funcional en la que se obtienen cortes tomográficos del cerebro tras la inyección intravenosa de un trazador radioactivo emisor de positrones. Dependiendo del trazador, es posible estudiar diversas funciones cerebrales como flujo sanguíneo, metabolismo cerebral y la actividad de ciertos neurotransmisores. El trazador más empleado en la práctica clínica en epilepsia es la fluordesoxiglucosa marcada con flúor 18 (18F-FDG), que representa el metabolismo cerebral de glucosa.

El PET con 18F-FDG permite el estudio interictal del paciente al revelar una hipocaptación por una disfunción cerebral en la región epileptógena. También ha sido utilizado el 11C-flumazenil, que ha demostrado una alteración en la concentración de receptores GABA en la región epileptógena de pacientes con epilepsia temporal o extratemporal.

## TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN SIMPLE (SPECT)

A través del SPECT se pueden obtener imágenes tomográficas del cerebro en los tres planos del espacio. Para ello, se inyecta en el paciente un radiotrazador como el hexametilpropilenoamina oxima (HMPAO) o el dímero de etilcisteína (ECD), los cuales tienen capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y fijarse en las células cerebrales, particularmente en las neuronas. Esta sustancia se encuentra marcada con un isótopo radiactivo, que en ambos casos es el tecnecio 99 ( $^{99m}\text{Tc}$ ), que se utiliza para poder ser detectada en los equipos convencionales de medicina nuclear. Tras la inyección intravenosa, la distribución del radiofármaco es proporcional al flujo sanguíneo intracerebral. Los estudios pueden realizarse en fases interictales, ictales o postictales. La principal utilidad de esta herramienta corresponde a la inyección ictal temprana, teniendo que administrar el fármaco por vía endovenosa los primeros segundos de iniciada la crisis, y es capaz de dar información relacionada con el inicio focal de las crisis, ofreciendo particular utilidad en los casos de epilepsias focales no lesionales, tanto temporales como extratemporales.

## PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

La valoración neuropsicológica del paciente epiléptico constituye un aspecto muy importante para el diagnóstico y su tratamiento. Se puede utilizar para contribuir a la localización hemisférica crítica, diferenciar situaciones de ansiedad o depresión, y para planificar tratamientos de rehabilitación. La obtención de una línea basal prequirúrgica es necesaria para establecer las consecuencias y resultados en el funcionamiento cognoscitivo tras la intervención quirúrgica; asimismo, tras la misma, evaluaciones periódicas permiten determinar la evolución neuropsicológica de estos pacientes.<sup>6</sup>

Un adecuado diagnóstico neuropsicológico permite determinar la disfunción cerebral y orientar la localización del foco epiléptico con base en las funciones preservadas y en las funciones alteradas; por ello toda evaluación neuropsicológica requiere de la aplicación de instrumentos que permitan explorar de forma general y específica el funcionamiento cognoscitivo. Asimismo, los instrumentos utilizados deben adaptarse al contexto sociocultural del paciente para su adecuada interpretación.

## MANEJO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA

Uno de los avances más importantes en el manejo de la epilepsia corresponde a la cirugía en aquellos pacientes que han sido refractarios al tratamiento y en los que se puede demostrar un foco epileptógeno claro.<sup>5</sup>

La evaluación prequirúrgica que se ha mencionado a lo largo del presente artículo varía ampliamente en el grado de complejidad requerida según los diferentes casos.

La epilepsia mesial del lóbulo temporal es el tipo más común de epilepsia que se asocia con una intervención quirúrgica. En estos casos, una vez identificado el foco epiléptico, se puede practicar una lobectomía temporal anterior, asociada a amigdalohipocampectomía o una amigdalohipocampectomía selectiva.

El 67.80% de los pacientes evaluados con el protocolo mencionado y quienes son sometidos a un procedimiento resectivo del lóbulo temporal se encuentran libres de crisis por un año, y el 62% libres por cinco años, con una morbilidad de menos del 5% asociada al procedimiento quirúrgico.<sup>6</sup> No existen diferencias estadísticas en cuanto al control de las convulsiones cuando se comparan las diferentes técnicas quirúrgicas.

Cuando existen grandes lesiones que involucran principalmente un hemisferio y están asociadas con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico con un deterioro neurológico severo en el hemisferio contralateral, se puede practicar una hemisferectomía funcional, lo que no requiere una amplia evaluación prequirúrgica.

Algunos desórdenes del desarrollo neuronal cortical como las heterotopias, distintos tipos de esquizocéfalias y algunas formas de disgenesias corticales pueden ocasionar epilepsias refractarias; aunque la mayoría de éstas son visibles en la resonancia, otras pueden ser sutiles. La dificultad de los desórdenes producidos por el desarrollo neuronal es que estas anomalías detectadas en la resonancia frecuentemente representan solamente una parte de un proceso más extenso. Por lo tanto, los pacientes con desórdenes del desarrollo generalmente requieren evaluaciones prequirúrgicas más amplias, incluyendo monitoreo invasivo; y aun así, los resultados de la cirugía no son tan prometedores como en otras variedades de epilepsia ocasionadas por lesiones aisladas.

La división del cuerpo calloso o callosotomía es un procedimiento paliativo usado para limitar la diseminación de las convulsiones generalizadas (especialmente las que producen caídas severas por atonía de los músculos), y de ese modo reducir su severidad. La

frecuencia de las convulsiones, y particularmente del *status epilepticus*, se reduce notablemente. La callosotomía tiene utilidad en pacientes con encefalopatías epilépticas difusas y enfermedades multifocales, y en crisis atónicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banerjee PN, Filippi D, Allen HW. The descriptive epidemiology of epilepsy. A Review. *Epilepsy Res.* 2009; 85: 31-45.
2. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia.* 2008; 49: 1491-1503.
3. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia.* 2007; 48: 3-7.
4. Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol.* 2002; 1: 375-382.
5. Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 514-524.
6. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 663-672.

Correspondencia:

**Dr. Paul Shkurovich Bialik**

Departamento de Neurofisiología Clínica.  
Centro Médico ABC. Sur 136, No. 116. 4° Piso.  
Col. Las Américas, 01120. Tel (55)52308000.  
E-mail: paul.shkurovich@gmail.com

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)