

Epilepsias de difícil manejo: factores que contribuyen al difícil manejo

Perla David

Resumen

Se efectúa una revisión del diagnóstico y manejo de las epilepsias de difícil control según edad, factores predictores, confirmar diagnóstico y clasificar el tipo de crisis y síndrome, revisar el tratamiento previo y el actual tratamiento específico y adecuado para el tipo de crisis o síndrome, utilizar dosis máximas tolerables, efectuar evaluación prequirúrgica, impacto de nuevos FAE en las epilepsias de difícil manejo, resistencia farmacodinámica, dieta cetogénica, estimulador del nervio vago, cirugía de la epilepsia.

Abstract

Epilepsies of difficult handling: refractory to treatment and factors that contribute to the difficult handling.

A revision is made of the diagnostic and manage of the epilepsies of difficult control according to age, predictors factors to confirm diagnosis and to classify the crisis type and syndrome to revise the previous treatment and the current treatment specifies and appropriate for the crisis type or syndrome to use passable maximum dose to make evaluation prequirurgic, the new AE in the epilepsies of difficult manage, the resistance pharmacodynamic, ketogenic diet, stimulative of the vague nerve and surgery of the epilepsy.

Factores que contribuyen al difícil manejo:

- Diagnóstico: confirmarlo, causas:
- Mala clasificación de crisis de epilepsia, no tomar en cuenta precipitante, pseudocrisis o crisis no epilépticas.
Medicamentos: Inadecuado FAE, dosis, mala adherencia, interacciones medicamentosas.
Otras: crisis intratables, Enf. intercurrente, Enf. degenerativa, múltiples opiniones. Epilepsias de difícil control. Epilepsias de comienzo en infancia

temprana: Encefalopatía epiléptica infantil temprana: S. Othahara, Síndrome de Dravet.

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox Gastaut
- Encefalopatía mioclónica precoz, hiperglicinemia no cetósica)
- Epilepsia parcial continua o Rasmussen
- Adolescencia: Crisis parciales complejas lesionales, Predictores de difícil manejo. Además de comienzo a edad temprana, alta frecuencia de crisis, generalización secundaria, lesión estructural, trastorno mental concomitante, status convulsivos, mal control a corto plazo con FAE, EEG anormal, enlentecimiento difuso, actividad asimétrica, punta onda o puntas de alta frecuencia, recaídas, varios tipos de crisis, crisis comenzado el tratamiento y EEG anormal. Evaluación de epilepsia de difícil control.
- Confirmar diagnóstico y clasificar el tipo de crisis. Historia: preictal, ictal post-ictal.
- Frecuencia real de crisis: Registro diario.
- Revisar tratamiento previo y actual, factores desencadenantes, causa de falta de control. Realizar examen completo: lesiones piel, focales, cognitivos, signos intoxicación.
- EEG: ST, Prolongado, activaciones, video, electrodos profundos.
- RM CEREBRAL con protocolo epilepsia.
- Tratamiento específico y adecuado. Mala evolución con tratamiento; en este caso llegar a dosis máximas tolerables, si no mejora o tiene foco epiléptico claro o lesión específica: Candidato a cirugía de la epilepsia, planteando:
- Estudio con grillas o electrodos profundos
- RM v-SPECT HMPAO Ictal con monitoreo
- Evaluación prequirúrgica. Estudio de lenguaje y memoria para definir hemisferio dominante. Test de Wada.
Manejo de paciente de difícil control
- Revisar medicamentos y forma. Ej. monoterapia en dosis altas permitiendo aún efectos colaterales tolerables.

- Documentar FAE previos, dosis efectos colaterales, NP, factibilidad, costos.
- Comprobar que recibe FAE y dosis adecuadas al síndrome según literatura.
- Verificar que recibe dosis indicada. Comentarios: últimos años avance en EA con nuevos FAE por mejoría de evaluación y manejo de posibles candidatos quirúrgicos. Además de evaluar trastornos psicosociales, medir calidad de vida. Mejora la falta trabajo con los pacientes y personal de salud está con mejor información y apoyo.

Impacto de nuevos FAE en las epilepsias de difícil manejo

1. Mejor conocimiento de la fisiopatología intrínseca de las crisis epilépticas y de los mecanismos y lugares de acción de los FAE.
2. Cinética bastante más favorable que la de los FAE clásicos.
3. Eficacia en algunos pacientes rebeldes a los FAE clásicos.
4. Mejor control clínico de algunos síndromes epilépticos concretos: síndrome de West (VGB, TPM), epilepsias mioclónicas (TPM, LEV), síndrome de Dravet (TPM), Síndrome de Lennox-Gastaut (LTG, TPM, LEV) y epilepsias fotosensibles (LEV).
5. Mejor tolerabilidad, en general, que la de FAE clásicos.

Impacto de nuevos FAE en las epilepsias de difícil manejo

1. Los nuevos FAE, al igual que los clásicos, son anticonvulsivos, no son FAE propiamente dichos.
2. Hay poca experiencia con los nuevos FAE en monoterapia y muy pocos estudios que comparen en doble ciego los nuevos FAE en monoterapia en pacientes no tratados previamente, con los FAE clásicos con eficacia ya conocida Información escasa en niños.
3. Se menosprecian y, no se utilizan, los niveles plasmáticos de los nuevos FAE, lo que conlleva inseguridad para su manejo, los nuevos FAE se dosifican con la metodología empírica de los FAE clásicos. Se aplican las dosis iniciales recomendadas, pero son las recidivas de las crisis las que suelen motivar el incremento de la dosis y los efectos adversos lo que condiciona la reducción

de la dosis. En esta situación ineficaz o intolerable un FAE?

4. Inseguridad y desconfianza, que no se atreva a utilizar los nuevos FAE como los clásicos.

Resistencia Farmacodinámica

- Alteraciones en lugares de acción donde deben actuar los FAE. Variabilidad interindividual diferentes polimorfismos de enzimas metabolizadoras del FAE p450 y sus inductores.
- Sobre expresión de las sustancias transportadoras del FAE (glucoproteína p pgp) y las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples medicamentos mpr.
- El polimorfismo de las enzimas que intervienen en la fase II del metabolismo en conjugación de FAE.
- Los polimorfismos en los canales iónicos y en los receptores gaba y glutamato.

Farmacogenética

- Ciencia que estudia los factores genéticos que modulan la actividad de las enzimas metabolizantes de FAE.
- Farmacogenómica estudia dichos factores y los genes que los codifican.
- Ambas estudian factores de variabilidad interindividual.
- Su desarrollo representa ayuda considerable en el tratamiento de epilepsias especialmente de las epilepsias de difícil manejo.

Impacto de nuevos FAE en las epilepsias de difícil manejo EA Idiosincrásicos

- Farmacogenética, Farmacogenómica terapia individual
- Resultan del desequilibrio entre la producción de metabolitos tóxicos y su capacidad de detoxificación
- Papel de Farmacogenómica en reducción de efectos idiosincrásicos
- Valorar si FAE se metaboliza por enzima con polimorfismos con atención a alelos descritos en la población del paciente
- Considerar fármacos que no utilicen esas enzimas en su metabolismo
- Monitorización de EA

- Si paciente tiene EA valorar genotipo y determinar enzima defectuosa
- Medicina personalizada, tratar personalizado minimiza EA idiosincrásicos.

Es altamente improbable que los pacientes refractarios queden libre de crisis Brodie 2000: Los nuevos FAE rescatan al 5-10% de los pacientes farmacorresistentes, habiendo un % de 20-25% no controlados (Herranz, 2006).

- Alternativas
- Dieta cetogénica: Lennox, multifocales o mioclónicas, etc.
- Estimulación del nervio vago.

Cirugía de la epilepsia

- Resecciones localizadas al área epileptógena ej. LTE.
- Resecciones amplias, lobectomías, si no están bien localizadas.
- Hemisferectomías
- Hemimegalencefalia, Sturge Weber, hemiplejias adquiridas.
- Transecciones subpiales: Lesión área elocuente ej motora o lenguaje
- Callosotomía o comisurotomía: ej múltiples focos: paliativo en crisis tónicas axiales y atónicas.

Referencias

1. French JA, et al. "There is no unifying definition of refractory epilepsy. Often patients are referred to as refractory or treatment resistant when they have failed 3 or more AEDs." *Neurology*. 2004;62:1261-1273.
2. Brodie MJ and Kwan P. *Refractory Epilepsy Neurology*. 2002;58(suppl 5):S2-S8.
3. Beydoun A et al Oxcarbazepine: Proven Efficacy in Patients Transitioned to Monotherapy *Neurology*. 2000;54:2245-2251.
4. Trevathan E, Gilliam F. *Refractory Epilepsy Neurology*. 2003;61:432-433. Mohanraj R and Brodie MJ. *Eur. J Neurol*. 2006;13:277-282 Identifying Refractory Epilepsy.
5. Dupont S, et al. Identifying Features of Refractory Epilepsy *Arch Neurol*. 2000;57:1331-1336.
6. Mosewich RK, et al. *Epilepsia*. 2000;41(7):843-849. Kwan P and Brodie MJ. Dimensions of Refractory Epilepsy Seizure. 2002;11:78.
7. Wheless JW. Quality of Life Survey Effects of Refractory Epilepsy on Quality of Life *Epilepsy Behav*. 2006;8:756-764.
8. Arroyo S et al. Topiramate Monotherapy: Pivotal Double-Blind Dose-Controlled Study *Acta Neurol Scand* 2005;112:214-222.
9. Glauser TA, et al. Pediatric Study: Most Frequent Treatment-Emergent Adverse Events in Phase III Placebo-Controlled Trial *Neurology*. 2006;66:1654-1660.
10. Gil-Nagel Newly Diagnosed Epilepsy General Principles *Epilepsia* 2003; 44:3-10.