

¿Qué es la epilepsia refractaria?

JAIME CARRIZOSA MOOG, WILLIAM CORNEJO OCHOA

S E DISCUTE LA EPILEPSIA REFRACTARIA contemplando sus aspectos biológicos, farmacológicos y psicosociales. Entre los primeros se consideran los avances recientes de fisiopatología, inmunología y genética que pueden producir epilepsia refractaria. Se dan recomendaciones para la evaluación farmacológica antiepiléptica.

PALABRAS CLAVE

EPILEPSIA REFRACTARIA
REFRACTARIEDAD BIOLÓGICA
REFRACTARIEDAD FARMACOLÓGICA
REFRACTARIEDAD PSICOLÓGICA Y SOCIAL

¿QUÉ ES LA EPILEPSIA REFRACTARIA?

Definición

LA EPILEPSIA ES REFRACTARIA cuando las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la habilidad del paciente para vivir plenamente acorde con sus deseos y su capacidad mental y física o cuando el tratamiento anticonvulsivante no controla las crisis o sus efectos secundarios son limitantes para un desarrollo normal de la persona (1).

.....
JAIME CARRIZOSA MOOG, Neurólogo Infantil, Profesor Auxiliar; WILLIAM CORNEJO OCHOA, Neurólogo Infantil, MSd Epidemiología Clínica, Profesor Titular, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Se consideran tres tipos de refractariedad asociados a la epilepsia: la biológica, la farmacológica y la psicológica y social.

Refractariedad biológica

Es AQUELLA EPILEPSIA con un pronóstico malo en cuanto al control de las crisis, el desarrollo cognitivo y las habilidades sociales. Su pronóstico está dado fundamentalmente por el tipo de síndrome epiléptico. Los ejemplos de este tipo de refractariedad son, entre otros, los síndromes de West, Lennox Gastaut, la epilepsia mioclónica severa del lactante y la epilepsia asociada a la esclerosis mesial del hipocampo (2,3). Los factores predictores de refractariedad son la edad de inicio antes de los 2 años; una causa sintomática; un tipo específico de crisis como los espasmos masivos, las crisis atónicas o las crisis mioclónicas; varios tipos de crisis en una persona, un electroencefalograma anormal en su registro interictal; la asociación a retardo mental y un examen físico anormal (4,5). Algunas anormalidades estructurales, como la esclerosis mesial del hipocampo y la displasia cortical, producen una epilepsia farmacorresistente (6). En la esclerosis mesial del hipocampo existe una pérdida selectiva de neuronas en las capas CA1 y CA4 con gliosis y diseminación de las fibras musgosas que puede llevar a un estado de hiperexcitabilidad (7,8). También se han informado cambios en la composición, sensibilidad y distribución de los receptores de GABA y glutamato en el hipocampo (9,10).

El estudio de las canalopatías en epilepsia ha permitido detectar mutaciones de algunos canales que generan epilepsia refractaria como en la epilepsia mioclónica severa del lactante (11,12). La inmunología explica algunos tipos de epilepsia resistente

como en el caso de los anticuerpos contra la subunidad GluR3 del receptor de glutamato en la encefalitis de Rasmussen, los anticuerpos anti GM1 en algunas personas con epilepsia focal o los autoanticuerpos contra la carboxilasa del ácido glutámico, enzima que cataliza la conversión de glutamato a GABA (13-16).

La expresión exagerada de la glicoproteína P transportadora de drogas (P-gp), codificada por el gen de resistencia múltiple a drogas (MDR), ha sido detectada en piezas patológicas de pacientes operados por epilepsia refractaria. La P-gp bombea los medicamentos de regreso hacia el torrente sanguíneo y se expresa en la barrera hematoencefálica. Es posible que su sobreexpresión cerca de un foco epiléptico inhiba la penetración del medicamento a su sitio de acción provocando una epilepsia refractaria (17,18).

Refractariedad farmacológica

EL TÉRMINO "REFRACTARIEDAD FARMACOLÓGICA" implica conocer los síndromes epilépticos, los tipos de crisis epilépticas y necesariamente los fármacos apropiados para cada tipo de síndrome y de crisis (2,19-21). Diferentes guías de tratamiento farmacológico de la epilepsia sugieren usar en forma prudente los medicamentos para el tipo de epilepsia en cuestión, en rangos de dosificación seguros, con controles seriados de los niveles séricos, procurando utilizar dos o tres monoterapias y al menos una combinación adecuada de fármacos, por un tiempo prudencial para determinar en forma objetiva el efecto del medicamento (22,23). Existen escalas o guías de aproximación que evalúan el tratamiento indicado dando incluso índices de intratabilidad. Una de esas escalas es la de Schmidt que se presenta a continuación (24):

Persistencia de crisis	Índice de Intratabilidad
Droga no de primera línea, sin importar su dosis	0
Droga de primera línea con subdosificación	1
Droga de primera línea con dosis adecuada	2
Droga de primera línea con rango sérico adecuado	3
Droga de primera línea con dosis máxima tolerable	4
2 o más drogas de primera línea a dosis máximas tolerables	5
2 o más drogas de primera línea a dosis máxima tolerable y droga de segunda línea	6

Si persisten las crisis, se considera que las primeras cuatro categorías (de 0 a 3) son epilepsias mal tratadas o insuficientemente tratadas. Las categorías 4 a 6 son índices de refractariedad verdadera.

La persistencia de las crisis epilépticas obliga a descartar variables dependientes del paciente, del médico y del tratamiento. Entre las primeras están la poca adhesión al tratamiento indicado y el estilo de vida errático como en el caso de consumo de alcohol, el trasnocho, la suspensión de la medicación por otra razón, no controlar los factores precipitantes, etc. Los factores dependientes del médico tratante pueden ser un diagnóstico errado al catalogar como epilepsia un fenómeno paroxístico no epiléptico; una clasificación no acertada de las crisis y del síndrome epiléptico; no reconocer una enfermedad epiléptica progresiva o la falla en detectar factores precipitantes de las crisis. En el aspecto terapéutico cabe mencionar una mala selección del medicamento, una dosis o dosificación insuficiente, una combinación inadecuada de fármacos o la presencia de interacciones farmacológicas. La farmacodinamia y la farmacocinética pueden cambiar en diferentes etapas del desarrollo físico. Es importante conocer las enfermedades intercurrentes que pueden interferir en la farmacocinética de las drogas. Existen incluso, en forma no despreciable, las crisis epilépticas inducidas por anticonvulsivantes (25).

Refractariedad psicológica y social

ES UN PUNTO MUY RELEVANTE al estudiar el fenómeno de la refractariedad epiléptica, porque demuestra cómo la persistencia de crisis epilépticas o incluso de los efectos secundarios de los medicamentos, así no haya crisis, interfiere en la vida diaria social y psicológica de la persona con epilepsia (25).

La frecuencia comicial, la severidad y el tipo de crisis dan la magnitud de interferencia en la vida diaria de un individuo; algunos autores consideran refractaria una epilepsia si las crisis ocurren al menos una vez cada dos meses y otros proponen que al menos haya una crisis por semana (26). En la vida diaria de una persona con epilepsia pueden interferir en forma significativa las crisis atónicas, mioclónicas o generalizadas, pero no necesariamente las crisis parciales simples aisladas, ya que las primeras pueden estar asociadas a lesiones físicas o pérdida del conocimiento o estado postictal, que deterioran el estado físico y mental del individuo. El paciente en asociación con su familia y con observadores en el colegio o el trabajo y la experiencia del médico tratante definen la magnitud de la refractariedad.

Por otra parte, los efectos secundarios de los anti-convulsivantes sobre la vigilia y las funciones mentales superiores pueden interferir en forma

importante en la cognición y la emoción. Los efectos secundarios en otros sistemas también pueden ser muy relevantes para considerar inefectivo un medicamento e indicar su suspensión.

El desafío del tratamiento farmacológico de la epilepsia es lograr el control total de las crisis o, en caso contrario, evaluar si el paciente es candidato a cirugía de la epilepsia. Si no lo es, se debe sugerir el tratamiento farmacológico que controle lo mejor posible las crisis comiciales con el mínimo de efectos secundarios y procurando la mejor calidad de vida posible (27-29).

SUMMARY

WHAT IS REFRACTORY EPILEPSY?

THE BIOLOGIC, pharmacologic and psychosocial aspects of refractory epilepsy are discussed. Among the biologic aspects recent advances in physiopathology, immunology and genetics that may lead to refractory epilepsy are included. Recommendations are presented to evaluate antiepileptic treatment.

BIBLIOGRAFÍA

1. DEVINSKY O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340: 1.565-1.570.
2. DUCHOWNY M. Identification of Surgical Candidates and Timing of Operation: An Overview. En: Elaine W, ed. *The Treatment of Epilepsy*, 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 967-975.
3. AICARDI J. General Aspects of Prognosis. En: Aicardi J, ed. *Epilepsy in Children*, 2ª ed. Philadelphia: Raven Press; 1993: 381-393.
4. AICARDI J. Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Devel Med Child Neurol* 1988; 30: 429-440.
5. HUTTENLOCHER P, HAPKE R. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28: 699-705.
6. SEMAH F, PICOT MC, ADAM C. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1.256-1.262.
7. LOTHMAN EW. Seizure circuits in the hippocampus and associated structures. *Hippocampus* 1994; 3: 286-290.
8. LIU Z, MIKATI M, HOMES GL. Mesial temporal sclerosis: pathogenesis and significance. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 5-16.
9. BROOKS-KAYAL AR, SHUMATE MD, JIN H, RICHTER TY, COULTER DA. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nature Med* 1998; 4: 1.166-1.172.
10. BLUMCKE I, BECK H, LIE AA, WIESTLER OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1999; 36: 205-223.
11. PICARD F, BERTRAND S, STEINLEIN OK, BERTRAND D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamacepine. *Epilepsia* 1999; 40: 1.198-1.209.
12. CLAES L, DEL FAVERO J, CEULEMANS B, LAGAE L, VAN BROEKHOVEN, DE JONGHE P. De novo mutations in the sodium channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy in infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1.327-1.332.
13. ROGERS SW, ANDREWS PI, GAHRING LC. Antibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-651.
14. BARTOLOMEI F, BOUCRAUT J, BARRIÉ M. Cryptogenic partial epilepsies with anti GM1 antibodies: a new form of immune mediated epilepsy? *Epilepsia* 1996; 37: 922-926.
15. GIOMETTO B, NICOLAO P, MACUCCI M, TAVOLATO B, FOXON R, BOTAZZO GF. Temporal lobe epilepsy associated with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Lancet* 1998; 352: 457.

16. PELTOLA J, KULMALA P, ISOJARVI J. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy resistant epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 46-50.
17. KWAN P, SILLS G, KELLY K, BUTTLER E, BRODIE MJ. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in controlled and uncontrolled epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Research* 2000; 42: 191-195.
18. CORDON-CARDO C, O'BRIEN JP, CASALS D. Multidrug resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells in the blood brain barrier sites. *Proceed Nat Acad Sc USA* 1989; 86: 695-698.
19. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
20. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268-278.
21. BRODIE M, DICHTER M. Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-175.
22. GILMAN J, DUCHOWNY M, JAYAKAR P, RESNICK T. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994; 44: 1.341-1.343.
23. JAYAKAR P, DUCHOWNY M, RESNICK T, ALVAREZ L, GILMAN J, DEAN P. Preoperative evaluation of intractable epilepsy in childhood. *Int Pediatr* 1998; 13: 197-201.
24. AICARDI J. Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Devel Med Child Neurol* 1988; 30: 429-440.
25. GILMAN J. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Int Pediatr* 1998; 13: 222-224.
26. MOSHE S. Intractable seizures in infancy and early childhood. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 5): S2-S7.
27. HUTTENLOCHER P, HAPKE R. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28: 699-705.
28. SCHACHTER S. Advances in the assessment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 5): S24-S30.
29. BLUME W. Temporal lobe epilepsy surgery in childhood: Rationale for greater use. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 95-98.

