

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)

EPILEPSIA REFRACTARIA

Dr. Juan E. Bender del Busto. Edificio A3 Apto. 7 Calle 180 e/ 1ra. y 5ta. Ave.
Rpto.Flores. Playa. Ciudad de La Habana.Teléfono: 2718604
<mailto:jebender@infomed.sld.cu><mailto:jebender@neuro.ciren.cu>

Especialista Segundo Grado Neurología. Profesor e Investigador auxiliar.

RESUMEN

Se realiza una revisión de los antecedentes históricos, epidemiológicos y clínicos de la Epilepsia Refractaria y los aspectos relacionados con la cirugía como tratamiento no farmacológico de elección en los síndromes remediabiles quirúrgicamente que se describen. Los objetivos de la cirugía, la preevaluación y sus resultados son analizados .

Palabras clave: Epilepsia refractaria. Trepanación. Lobectomía. Zona epileptogénica.

INTRODUCCION

Se considera que la Epilepsia es una de las enfermedades del Sistema Nervioso Central más frecuentes (para algunos, la segunda enfermedad neurológica) 1-2-3 y se caracteriza por crisis de origen cerebral y de característica recurrentes. La edad más frecuente de aparición es la infancia y la adolescencia, pero a medida que aumenta la longevidad en el planeta se ha visto cómo la prevalencia e incidencia de esta enfermedad también aumenta. 4-5

DESARROLLO

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

La Epilepsia afecta a 1-2 % de la población; con una prevalencia de 8-17 epilépticos por 1 000 hab. El 80 % del total de pacientes epilépticos se controlan con tratamiento médico. El 20 %, por lo tanto, son médicamente intratables crónicos y de ellos, 5-10 % son candidatos a Cirugía de la Epilepsia. 4

Casi 60 % de la prevalencia y entre 40 - 50 % de los casos nuevos o incidencia son crisis parciales, y las más frecuentes, las parciales complejas (CPC). El 60 -70 % de las CPC logran control con medicamentos y, en muchos casos, éstos se pueden discontinuar, en 5-10 % no logran control y la Epilepsia puede progresar. La Epilepsia mesial del lóbulo temporal es de las que responden peor al tratamiento médico .6-7

La Epilepsia crónica médicamente intratable conlleva un pobre pronóstico, con una tasa de mortalidad de 1 / 200 hab / año como consecuencia directa de las crisis. 4

Algunos autores señalan que las tasas de mortalidad en casos de terapia resistente para todas las causas son más bajas en niños de 1-14 años edad (4.1 muertes/1000 habitantes/años) y se incrementa con la edad/32.1 muertes por 1000 habitantes/años

entre los 55-72 años). 8 No se considera que la edad sea una contraindicación para el proceder quirúrgico.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La cirugía de la epilepsia se está realizando desde tiempos inmemoriales. Se conoce que los antiguos egipcios hicieron trepanaciones para tratar el “ mal de los dioses” . 1 No obstante, existen evidencias que apuntan a que este proceder ya se realizaba durante el período Neolítico y, probablemente, durante el Mesolítico, en el 8000 a.C. con fines curativos. 9

En el siglo XIX, la trepanación se realizó con bases racionales y William Gowers le usó sólo en casos en que la enfermedad haya sido consecuencia de una lesión craneal y en la que haya existido depresión ósea o que el inicio de las crisis sugiera la etiología en la superficie del cerebro. 10-11

En la era Moderna, se reconoce a Victor Horsley como el primero que publica en 1886 su experiencia en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia en pacientes con lesiones neocorticales, pero antes que él, varios autores 1 habían informado intervenciones, con numerosas complicaciones postquirúrgicas, sépticas, fundamentalmente, pero buenos resultados en el control de la enfermedad.

Algunos consideran que la historia de la cirugía en epilepsia comenzó con su primera intervención quirúrgica en un paciente de Hughlings Jackson, con crisis focales motoras en relación con fractura deprimida de cráneo. 12 En la década del 30, los trabajos de Penfield y Jasper en Montreal 2 retomaron este campo introduciendo la electrocorticografía, después de la introducción del Electroencefalograma (EEG) a finales de esa década, lo que permitió una mejor localización del área a reseca; Bancaud y Talairach en París (citado por Engel) desarrollan en los 60 la estereoecefalografía o registro con electrodos profundos y en los 70 se introduce el video-EEG de importancia crucial en la evaluación prequirúrgica. Con las modernas imágenes por Tomografía Axial Computarizada (TAC) y, especialmente, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en la década de los años 90, se ha incrementado como nunca antes el interés por la cirugía de la epilepsia, que ha ido en ascenso continuo desde mediados de los 80; antes de 1985 se habían publicado en el mundo 3 446 pacientes operados y entre 1985-1990: 8 234, o sea, más del doble, situación que años después se ha incrementado mucho más. 4 Este desarrollo es resultado del reconocimiento de la necesidad de los equipos multidisciplinarios para el abordaje preoperatorio .

ASPECTOS CLINICOS

El problema básico en Cirugía de Epilepsia es la selección de los pacientes, y tiene por objetivo mejorar la calidad de vida de éstos a través del hecho de dejarlos libres de crisis. Los retos que se plantean son: definir una Epilepsia médicamente intratable y la zona epileptógena, la relación de ésta con áreas funcionales adyacentes y el posible impacto sobre la calidad de vida después de una intervención quirúrgica exitosa. 13

Epilepsia refractaria es la que tiene ausencia de control satisfactorio de las crisis epilépticas, a pesar de tratamiento médico adecuado con las dosis máximas toleradas. 14

Ausencia de control satisfactorio, es igual a calidad de vida individual.

Dosis máximas toleradas individualizadas, es igual a la dosis más alta que puede tomar un paciente sin experimentar efectos adversos indeseables recurrentes, no necesariamente relacionado con la concentración plasmática de la droga. Puede apuntarse que después del fallo de 2 Drogas Antiepilépticas (DAE) de primera línea (Fenitoína, Carbamazepina, Valproato, Fenobarbital, Primidona) la posibilidad de que nuevas DAE o adicionales tengan buenos resultados es poca y debe valorarse la posibilidad de cirugía. 14

Entre las causas de crisis intratables se encuentran las siguientes: 15 Diagnóstico incorrecto de Epilepsia, clasificación de crisis o Epilepsia inadecuadas, elección inadecuada de la droga para el tipo de crisis, dosis insuficiente y/o combinaciones erróneas, defectos en la absorción intestinal o pacientes que metabolizan inusualmente la droga, *stress* mantenido, infelicidad hogareña, alteraciones emocionales o de personalidad, lesión estructural cerebral como causa de Epilepsia (activas o cicatrizales), enfermedades progresivas del Sistema Nervioso Central (metabólicas o de otro tipo), síndromes epilépticos generalizados sintomáticos y/o criptogénicos.

El DIAGNOSTICO DIFERENCIAL de las crisis es uno de los puntos más importantes a tener en cuenta en el abordaje de la Epilepsia Refractaria.

A la luz de la Cirugía de la Epilepsia el concepto de FOCO EPILEPTICO, se convierte en la ZONA EPILEPTOGENICA (ZE): área del encéfalo necesaria y suficiente para iniciar las crisis y cuya resección o desconexión es requerida para que las mismas cesen. 16

Se han definido también otras áreas cerebrales específicas en el paciente epiléptico refractario íntimamente relacionadas con la ZE:

Zona irritativa: Area de corteza que genera paroxismos intercríticos.

Zona de comienzo de crisis eléctricas: Area de corteza donde se genera la crisis epiléptica.

Lesión epileptogénica: Anomalía cerebral estructural causante de la enfermedad epiléptica.

En la identificación de estas zonas el abordaje clínico no es suficiente o no es útil.

Zona sintomatogénica ictal: Area cortical responsable de los síntomas y signos iniciales de la crisis epiléptica. 17

Zona de déficit funcional: Area cerebral disfuncionante no epiléptica relacionada con la ZE. (En el reconocimiento de estas dos últimas el abordaje clínico tiene un papel decisivo. El interrogatorio y la historia de la enfermedad en la primera y el examen físico neurológico en la segunda).

SINDROMES REMEDIABLES QUIRURGICAMENTE

Son entidades con características clínicas y de laboratorio definidas, en las cuales se ha demostrado que "curan" o mejoran tras la cirugía en un porcentaje significativo de los casos. A continuación les mencionamos, en el orden de frecuencia con que se presentan.

La mayoría de los autores concuerda en que se puede establecer un diagnóstico clínico–electroencefalográfico de, al menos, 2 formas de Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT): Epilepsia Mesial del LT, cuyo substrato anatómico es casi siempre la Esclerosis del hipocampo y la Epilepsia lateral o neocortical menos bien definida y con hallazgos que se superponen a los de la forma anterior, que es la causa más frecuente de crisis intratables. 14-18-19-20

Epilepsias Extratemporales 21-22

En general, no están bien definidas clínicamente, a pesar de lo que ha significado la determinación de la semiología ictal por el video-EEG y la respuesta a la cirugía de la Epilepsia Parcial refractaria. Las originadas en los lóbulos Parietal y Occipital son las peor definidas, mientras la Frontal (segunda causa de crisis parciales refractarias a tratamiento médico) 23-24 aunque mejor que éstas, no lo está tanto como la Temporal. La Epilepsia del LObulO PARIETAL 21-22-25 y EPILEPSIA DEL LOBULO OCCIPITAL, 21-22-26 le siguen en frecuencia.

Por último, hay un grupo no despreciable de signos y síntomas ictales que se originan en REGIONES MULTILOBARES, siendo las más importantes la corteza sensorimotora, la región opercular frontoparietotemporal y la unión temporoparietooccipital.

SINDROMES HEMISFERICOS DIFUSOS, 27 término que se refiere a cuadros de etiologías diversas y que comprenden hallazgos clínicos similares. Entre los más frecuentes incluidos en este grupo están los siguientes:

HEMIMEGALENCEFALIA, SINDROME DE STURGE WEBER, HEMIPLEJIA/PARESIA INFANTIL CONGENITA, el Síndrome de Epilepsia/-Hemiconvulsión/Hemiplejia descrito por Gastaut en 1960 (citado por Lüders) y la ENCEFALITIS DE RASSMUSSEN. 28

Los procesos patológicos vistos hasta aquí se manejan con Resecciones focales o Hemisferectomías que se consideran los procedimientos curativos dentro del tema de Cirugía de Epilepsia.

Existen, sin embargo, un grupo de pacientes cuyo abordaje prequirúrgico no permite identificar una zona o un hemisferio resecable y en los que sólo la cirugía es capaz de ofrecer algún alivio y mejoría en ésta. El proceder en estos casos es la CALLOSOTOMIA y beneficia las crisis que emplean el cuerpo calloso para la propagación y sincronización de sus descargas epilépticas.

El síndrome de Lennox-Gastaut 29 es el ejemplo por excelencia de paciente que puede mejorar su calidad de vida con este tratamiento.

Los candidatos a cirugía de epilepsia se eligen cuidadosamente y pasan por un programa de evaluación prequirúrgica, tratando de identificar los síndromes remediabes quirúrgicamente, y la zona epileptogénica .

El objetivo global de la cirugía en la epilepsia es reducir o eliminar la presencia de crisis epilépticas sin causar daño neurológico sobreañadido, pretendiendo reducir el impacto del trastorno crítico refractario en el desarrollo individual, educacional y social; los riesgos de lesiones corporales o muerte secundarios a las crisis; la posibilidad de epileptogénesis secundaria; y la posibilidad de deterioro cognitivo progresivo secundario a actividad ictal frecuente, lesión cerebral e ingestión crónica de drogas.

Los problemas éticos que se relacionan con este tipo de tratamiento deben tenerse en cuenta y es por ello que el Consentimiento informado 30 es imprescindible.

Desde la primera consulta se le deberá informar a los pacientes que tienen criterios de entrar en el programa de evaluación: el objetivo de la cirugía y sus resultados, la necesidad de evaluación invasiva y de retirar medicamentos total o parcialmente para evaluar las crisis, la probabilidad de que el paciente no resulte candidato a cirugía y deba continuar su tratamiento médico.

Los pacientes evaluados como candidatos a la cirugía, comenzarán su etapa de EVALUACION PREQUIRURGICA, 31 a partir de entonces, pasando de una etapa a otra.

La primera etapa podrá realizarse ambulatoriamente, donde serán primordiales la anamnesis, el examen general y neurológico exhaustivos. Entre las investigaciones no invasivas, se realizará EEG interictal con electrodos extracraneales adicionales, Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética Nuclear de cráneo 30 (estructural) y SPECT (Single Positron Emission Computerized Tomographic) interictal, dosificación de niveles plasmáticos de drogas antiepilépticas, así como evaluación Neurosicológica, 32 Psiquiátrica 33 y Oftalmológica (en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal).

En la segunda etapa el paciente es ingresado en la Unidad de Telemetría para registro video-EEG, 34 preparada para la atención de urgencia, ante la posibilidad de *Status epilepticus* , durante la disminución de los fármacos, que es escasa según la experiencia mundial.

La retirada paulatina de medicamentos (drogas de primera línea) será individualizada, y sólo comenzará una vez que esté el paciente internado en esa Unidad. 35 Un paciente que presente una frecuencia diaria de crisis no será necesario disminuir su tratamiento de base para realizar el registro video-EEG. Se registrarán al menos 10 crisis electroclínicas, teniendo un promedio de estadía de 7-10 días.

En esta fase, se realizará también RMN funcional y SPECT ictal.

Con la confirmación de los criterios de refractariedad, el colectivo del Proyecto decidirá la posibilidad del proceder quirúrgico. Más de 90 % de todas las cirugías que se realizan en el mundo son resecciones focales. Las del lóbulo temporal constituyen 70 % del total de cirugías, las resecciones focales extratemporales, 23 % (frontales en su mayoría), la

Hemisferectomía comprende 3 % y 4 % restante y está entre la Callosotomía y la Transección subpial múltiple. 4

Se considera que la respuesta global a la cirugía muestra entre un 60-80 % de pacientes libres de crisis con tratamiento; siendo la resección temporal la de mejores resultados: 70 % de pacientes libres de crisis y 25 % más de 90 % reducción de las mismas. 4

La mayoría de los Centros que realizan cirugía en epilepsia reportan libres de crisis o sólo con auras en más de 60 % sus pacientes. El % de pacientes libre de crisis 1 año después de la resección varía entre 67 a 80. Después de este período, los resultados tienden a permanecer estables. 36-37

Las complicaciones irreversibles 36 se presentan en sólo 2.20 % de los pacientes (afasia, hemiplejía y hemianopsia) y las muertes perioperatorias en 0.15 %.

CONCLUSIONES

La Epilepsia Refractaria es un reto para las Neurociencias y el proceder quirúrgico, el tratamiento practicado desde milenios, ha demostrado efectividad en el control de los eventos comiciales y mejoría de la calidad de vida, en los pacientes que no mejoran con el uso de drogas antiepilépticas, por lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes que cumplan los criterios de ineficacia con el tratamiento farmacológico.

ABSTRACT: Refractory Epilepsy

It's a revision of historical, epidemiological and clinical antecedents of Refractory Epilepsy and different aspects related to surgery as alternative treatment for other syndromes with could be solved surgically. The objectives of the surgery, pre-evaluation and results are described as well.

Key words : Refractory Epilepsy

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bender J, Morales L, García I, García M. Evaluación clínica pre y posquirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal. Estudio preliminar. Rev Mex Neuroci. 2006;7(2):112-119.
2. Engel J. Surgery for seizures. N Engl J Med. 1996;334: 647-652.
3. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequency, causes and consequences. New York : Demos Press; 1990, p. 21-8.
4. Epilepsy surgery. In: Duncan, Shorvon, Fish, eds. Clinical Epilepsy. Chapter 10. Ed. Churchill Livingstone; 1995, p. 349-370.

5. Martín R, Díaz-Marín C, Nuévalos C, Matias-Guiu J. Factores etiológicos y pronósticos de la epilepsia tardía. *Rev Neurol*. Feb 1995;23:285-9.
6. Yáñez-Lermanda A. Cirugía de Epilepsia. Actualización y conceptos básicos. Es factible en países en desarrollo? *Rev Neur Arg*. 1994;19 (4).
7. Hauser W. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press; 1991, p.133-141.
8. Ravish VP, Gary WM. Surgical treatment of therapy-resistant Epilepsy. *Continuum*. Aug 2004;10(4):100-118.
9. Carod-Artal FJ, Vásquez-Cabrera CB. Paleopatología neurológica en las culturas precolombinas de la costa y el altiplano andino (II). Historia de las trepanaciones craneales. *Rev Neurol*. 2004;38(9): 886-894.
10. Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment*. London: Churchill; 1881.
11. Wolf P. History of epilepsy surgery: introduction. In: HO Luders, YG Comair, eds. *Epilepsy surgery*. Chapter 1. 2 nd Edition, Ed Lippincott Williams&Wilkins; 2001, p. 19-21.
12. Horsley V. Brain-surgery. *Br Med J*. 1886; 2: 670-674.
13. Bourgeois BFD. Establishment of Pharmacoresistancy. Chapter 58, p. 591-598. In: P Wolf, ed. *Epileptic Seizures and Syndromes*. England: Ed. J Libbey and Company; 1994.
14. Reynolds EH. Mechanism of intractability. In: P Wolf, ed. *Epileptic Seizures and Syndromes*, Chapter 59. England: Ed. J Lippey Company; 1994, p. 599-604.
15. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epidemiology of intractable Epilepsy. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2001, p. 55-61.
16. Ebner A. Preoperative evaluation in epilepsy surgery: some principal considerations. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2001, p 177-183.
17. Carreño M, Lüders HO. General principles of presurgical evaluation. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2001, p. 185-199.
18. Wieser HG, Engel J, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: J Engel, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Chapter 5. Ed. Raven Press Ltd; 1993, p. 49-61.

19. Najm IM, Babb TL, Mohamed A, Diehl B, Ng TC, Bingaman WE, *et al.* Mesial temporal lobe sclerosis. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 95-103.
20. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol.* 1995;12:201-206.
21. Williamson PD, Van Ness PC, Wieser HG, Quesney LF. Surgically remediable extratemporal syndromes. In: J Engel, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Chapter 6. Ed. Raven Press Ltd; 1993, p. 65-76.
22. Cossío OH. *Clasificación de las Epilepsias*. Ciudad de La Habana: ECIMED; 1992.
23. García PA, Laxer KD. Lateral frontal lobe epilepsies. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 111-118.
24. Bleasel AF. Mesial frontal lobe epilepsy. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 119-133.
25. Williamson PD, Boom PA, Thadani VM, Darcey TM, Spencer DD, Spencer SS, *et al.* Parietal Lobe Epilepsy: Diagnostic considerations and results of surgery. *Annals of Neurology.* Feb 1992;31(2).
26. Blume WT. Occipital Lobe Epilepsies. In: H Lüders, ed. *Epilepsy Surgery*. Chapter 20. New York: Ed. Raven Press Ltd; 1991, p. 167-171.
27. Andermann F, Freeman JM, Vigevano F, Hwang PLS. Surgically remediable diffuse hemispheric syndromes. In: J Engel, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Chapter 8. Ed. Raven Press Ltd; 1993, p. 87-101.
28. Hart Y, Andermann F. Rasmussen's syndrome. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 145-156.
29. Dravet Ch. Lennox-Gastaut syndrome: Surgically remediable epilepsy? In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 165-175.
30. Smith ML, Stagno SJ. Ethical considerations: informed consent. In: Lüders HO, Comair YG eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 69-74.
31. Sisodiya SM, Cross H, Richardson M, *et al.* What test are needed to define the epileptogenic zone in patients with malformation of cortical development? In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 951-957.
32. Loring DW, Chelune GJ. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery. In: Lüders HO, Comair YG eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 521-524.

33. Elger G, Elger ChE. Presurgical psychiatric workup. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2001, p. 469-474.
34. Boas WE, Parra J. Long-term noninvasive video-electroencephalographic monitoring in temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia : Lippincott Williams& Wilkins; 2001, p. 413-429.
35. Acharya JN, Lüders HO. Effect of anticonvulsant withdrawal on seizure semiology. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2001, p. 451-456.
36. Lüders H.O. Protocols and outcome statistics from Epilepsy surgery centres. In: HO Luders, YG Comair, eds. *Epilepsy surgery*, 2 nd Edition. Ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2001, p. 973-978.
37. Kim R, Spencer D. Surgery for Mesial Temporal S.clerosis. In: HO Luders, YG Comair, eds. *Epilepsy surgery*. 2 nd Edition. Ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2001, pp. 643-651.