

Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria

J.C. Sánchez-Álvarez ^a, A. Altuzarra-Corral ^b, J.M. Mercadé-Cerdá ^c, J.L. Casado-Chocán ^d, V. Moreno-Alegre ^e, M. Rufo-Campos ^f, R. Camino-León ^g, J.M. Galán-Barranco ^h, E. Pita-Calandre ⁱ, J. Ramos-Lizana ^j, P.J. Serrano-Castro ^k, en representación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia

THE ANDALUSIA EPILEPSY SOCIETY'S GUIDE TO EPILEPSY THERAPY 2005: IV. GENERAL PRINCIPLES OF ANTIPILEPTIC POLYTHERAPY AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN REFRACTORY EPILEPSY

Summary. Aims. The objective of this work was to produce a scientific evidence-based guide to clinical practice dealing with the basic questions concerning the treatment of epilepsy. Development. A committee of 11 experts belonging to the Andalusia Epilepsy Society, made up of six neurologists, three neuropaediatricians, one neurosurgeon and a pharmacologist, all of whom were deeply involved and experienced in epilepsy, conducted a thorough review of the literature in search of all the evidence available on the proposed subject matter. The following databases were used: MEDLINE, Cochrane Library and the databases of several clinical practice guidelines (National Guideline Clearinghouse, National Institute of Clinical Excellence and the American Academy of Neurology's Clinical Guidelines). The Guide was set out in seven sections and was published in four parts. From a total number of 187 relevant documents, the committee found 63 examples of scientific evidence and 91 therapeutic recommendations. These were tabulated and classified according to the European Federation of Neurological Societies' criteria for producing Clinical Practice Guidelines. Conclusions. The results of this survey provide scientific evidence-based clinical guidelines that are useful, simple and applicable at different levels of health care. [REV NEUROL 2005; 40: 743-50]

Key words. Antiepileptic drugs. Clinical practice guidelines. Epilepsy surgery. Epilepsy. Evidence-based medicine. Ketogenic diet. New antiepileptic drugs. Polytherapy. Refractory epilepsy. Systematic review. Treatment. Vagus nerve stimulation.

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones que se hacen en este trabajo se basan en la revisión de la literatura científica acerca del tema y la opinión consensuada de los firmantes de la misma, y se clasifican en grados según el nivel de evidencia en que se sustentan.

Aceptado: 16.03.05.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ^c Servicio de Neurología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ^d Servicio de Neurología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ^e Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. ^f Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^g Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^h Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. ⁱ Departamento de Farmacología Clínica. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada. Granada. ^j Unidad de Neuropediatría. ^k Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería, España.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Sánchez Álvarez. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Ctra. de Jaén, s/n. E-18013 Granada. E-mail: jucasan@infonegocio.com

Conflicto de intereses. Una versión ampliada de esta guía se editó con el título Recomendaciones terapéuticas de la Sociedad Andaluza de Epilepsia-2004 (ISBN: 84-9751-069-0), que contó con la colaboración de los laboratorios GSK y se encuentra disponible on-line, de forma gratuita, en la página web de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (<http://neurologia.rediris.es/sade/home.htm>), de la Sociedad Andaluza de Neurología (<http://www.saneurologia.org>), del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (<http://epilepsia.sen.es>), de la Sociedad Valenciana de Neurología (<http://svneurologia.org/fc/neuroevi.php3>) y de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (<http://www.samfyc.es>). Ninguno de los autores, promotores o coordinadores recibieron compensación económica por su trabajo.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La guía se estructura en siete secciones:

1. Principios generales para el inicio y cese del tratamiento antiepiléptico.
2. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico crónico.
3. Terapéutica antiepiléptica crónica en el adulto.
4. Terapéutica antiepiléptica crónica en la infancia.
5. Terapéutica antiepiléptica en situaciones especiales.
 - a) Tratamiento de los síndromes epilépticos en situaciones especiales.
 - b) Terapéutica de las crisis epilépticas (CE) en situaciones especiales.
6. Principios generales de politerapia farmacológica racional.
7. Estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria (ER).

Este cuarto documento incluye las secciones 6 y 7. La parte I de la guía, también publicada en *Revista de Neurología* como órgano oficial de expresión de la Sociedad Andaluza de Epilepsia, en su apartado de introducción, incluye una descripción detallada de la metodología seguida para la elaboración del trabajo y la extracción de evidencias y recomendaciones explícitas, a la que nos remitimos.

En su redacción se han utilizado las siglas internacionales aceptadas para cada uno de los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles, que son: ácido valproico (VPA), carbamacepina (CBZ), clobazam (CLB), clonacepam (CZP), diacepam (DZP), etosuximida (ESM), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), primidona (PRM), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrina (VGB) y zonisamida (ZNS).

SECCIÓN 6. PRINCIPIOS GENERALES DE POLITERAPIA FARMACOLÓGICA RACIONAL

Existen numerosos estudios que destacan las ventajas del tratamiento con un solo FAE en pacientes con epilepsia, como son el menor número de interacciones con otros fármacos, menos efectos adversos, mejor cumplimiento terapéutico y eficacia similar a la politerapia. Sin embargo, hasta un 30-35% de los pacientes no se controlan de forma aceptable con el tratamiento en monoterapia [1,2].

La respuesta positiva a una combinación racional de FAE después de un fracaso inicial con dos ensayos en monoterapia fallidos varía, desde un 3 [1] hasta el 40% [3]. Cuando se decide la adición de un FAE a un régimen ya existente, debe considerarse una serie de variables, entre las que destacan:

- *Mecanismos de acción antiepiléptica.* Se recomienda asociar FAE con mecanismos de acción complementarios (véase sección 2) [4].
- *Interacciones entre los FAE.* Los inductores enzimáticos (CBZ, PB, PHT, PRM) pueden incrementar el metabolismo y acortar la semivida de otros FAE de metabolismo primordialmente hepático; se necesita aumentar la dosis de estos FAE para conseguir el efecto antiepiléptico. El efecto contrario también es posible; el ejemplo clásico es la asociación de VPA, un inhibidor enzimático, con LTG, que puede producir un incremento de la semivida de esta última de hasta un 300% [5].
- *Combinación de dos o más FAE.* Conlleva una mayor frecuencia de efectos adversos, incluso en el caso de mantener niveles adecuados de todos ellos [6]. Se ha demostrado que la toxicidad de la politerapia se relaciona con la suma total de las dosis de los FAE asociados más que con la dosis individual empleada [7].

Se ha propuesto que la mejor elección como FAE coadyuvante debería ser un FAE de amplio espectro; en un estudio con VPA en terapia añadida al régimen de monoterapia previa se consiguió una reducción de más del 50% de las CE parciales complejas en el 46% de los pacientes con monoterapia fallida con CBZ o PHT [8]. No obstante, la gran mayoría de los FAE han demostrado eficacia en terapia añadida en epilepsia parcial, secundariamente generalizada o no [9,10]. CLB, CZP, ESM (sólo en crisis de ausencia), LTG, TPM, VPA, y probablemente LEV son eficaces en epilepsia generalizada idiopática [9,10]. CLB, LTG, TPM y VPA son eficaces en el tratamiento de las crisis atónicas y/o tónicas de la epilepsia generalizada criptogénica o sintomática [9,10]. No se han establecido comparaciones entre los FAE entre sí, mediante ensayos clínicos comparativos capaces de valorar la eficacia diferencial como FAE añadidos. Existen diversos ensayos clínicos comparativos que han demostrado un beneficio significativo de los nuevos FAE frente a placebo como tratamiento coadyuvante en la ER. En los metaanálisis realizados de ensayos clínicos practicados con los nuevos FAE en terapia añadida en ER parcial, se ha podido estratificar el grado de eficacia de éstos, aunque sin diferencias significativas entre ellos, y los efectos adversos son proporcionales al nivel de eficacia [11,12]; si bien estas revisiones sistemáticas pueden ser engañosas, dado que se combinaron todas las dosis utilizadas para los análisis y se asumió que las poblaciones estudiadas eran similares en todos los ensayos [10].

Los principios básicos de la politerapia son los siguientes:

Tabla I. Combinaciones de FAE estudiadas en el ser humano [4].

Eficacia comprobada	Eficacia probable	Eficacia dudosa o nula
CBZ + VPA	CBZ + TPM	CBZ + LTG
CBZ + VGB	CZP + PHT	CBZ + PHT
ESM + VPA	LTG + TPM	LTG + PHT
LTG + VPA	PB + TPM	
PB + PHT		
PHT + VPA		

- No asociar más de dos o a lo sumo tres FAE simultáneamente.
- Asociar FAE con diferentes mecanismos de acción.
- Asociar FAE con espectros de acción similar (para potenciar la eficacia en epilepsias rebeldes) o de espectros complementarios (para ampliar el espectro terapéutico en epilepsias con distintos tipos de crisis).
- Evitar FAE con interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas negativas o antagonicas.
- Evitar FAE con potenciales efectos adversos similares.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento en régimen de monoterapia del paciente epiléptico se prefiere siempre a la politerapia (recomendación de grado B).
- La politerapia racional es un recurso aceptable que puede beneficiar a un porcentaje discreto de pacientes que se han mostrado refractarios al tratamiento en monoterapia (recomendación de grado B).
- La politerapia racional debe seguir unos principios básicos referidos al número de FAE asociados, a sus mecanismos y espectros de acción, a sus interacciones farmacológicas y a sus efectos adversos. En la tabla I se enumeran las asociaciones que se han estudiado en el ser humano. En la tabla II se muestran las asociaciones de FAE teóricamente más y menos recomendables basados en los principios enumerados (recomendación de grado C).

SECCIÓN 7. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA REFRACTARIA

CONCEPTO DE EPILEPSIA REFRACTARIA

Un numeroso grupo de pacientes epilépticos padece todavía CE de gravedad variable con relativa frecuencia, a pesar del tratamiento con FAE idóneo. Estos pacientes sufren la denominada ER o resistente a FAE. A pesar de la introducción en los últimos años de nuevos FAE, con un mejor perfil farmacocinético y de tolerabilidad con respecto a los FAE antiguos, y de que ello ha supuesto una leve mejoría en el control de los pacientes, el número de personas con ER es todavía elevado. La prevalencia de ER varía según los grupos analizados, aunque globalmente entre la cuarta parte y el tercio de la población epiléptica padece ER [13,14].

No existe un consenso unánime de lo que debemos considerar como ER. Para considerar una epilepsia como resistente a

Tabla II. Combinaciones de FAE más y menos recomendables. Modificado de [13].

Combinaciones teóricamente más recomendables	
LTG + VPA	Acción sinérgica demostrada El VPA inhibe el metabolismo de la LTG, y reduce la dosis-coste del tratamiento
ESM + VPA	Acción sinérgica demostrada en ausencias
TPM + VPA	El VPA se ha asociado con ganancia de peso, y el TPM con pérdida
CBZ/OXC + VPA	Acción sinérgica demostrada Amplia experiencia clínica en el tratamiento de CE parciales Diferentes mecanismos de acción
CBZ, LTG, OXC, PHT + GBP, LEV, TGB, TPM o VGB	Diferentes mecanismos de acción
GBP, PGB o LEV + cualquier otro FAE	Ausencia de interacciones medicamentosas
Combinaciones teóricamente menos recomendables	
CBZ + PHT	Similar mecanismo de acción Inducción metabólica recíproca, lo que obliga a utilizar dosis mucho más altas de ambos
CBZ + LTG o LTG + PHT	Similar mecanismo de acción
GBP, TGB y VGB	Similar mecanismo de acción
PB o PRM + PHT	Interacciones metabólicas recíprocas Incremento de la alteración cognitiva Aunque acción sinérgica demostrada
PB o PRM + CZP o CLB	Incremento de la alteración cognitiva
PHT + VPA	Numerosas interacciones Aunque acción sinérgica demostrada
CBZ + VPA	Incremento del riesgo de defectos del tubo neural (en mujeres con potencial de gestación) El VPA inhibe el metabolismo del 10, 11-epóxido de CBZ, que también puede ser teratogénico

FAE se necesita el diagnóstico de certeza de las CE, ya que entre un 15 y 20% de los pacientes epilépticos catalogados como refractarios, presenta otro tipo de eventos de carácter no epiléptico, fundamentalmente crisis psicógenas y síncope [15]. Asimismo, el tratamiento debe adecuarse al tipo de CE y síndrome epiléptico [13,15]. En cuanto a la frecuencia de las CE, se deben considerar sus características, su repercusión en la calidad de vida (CV) y elementos subjetivos del afectado y su entorno, más que el número total de CE por unidad de tiempo [13]. La resistencia probada a FAE es un punto crucial en el diagnóstico de ER. En un estudio prospectivo, de 470 pacientes tratados por primera vez, el 47% quedó libre de CE con el pri-

mer FAE, el 13% tras el segundo FAE en monoterapia y descendió al 1% con un tercer fármaco en monoterapia y al 3% con una asociación de dos FAE [1]. Por este motivo, cuando no haya respuesta a dos FAE de elección en monoterapia y una combinación de dos FAE de primera línea, en la dosis máxima tolerada y apropiados al tipo de CE y síndrome epiléptico, puede considerarse a un paciente como refractario a FAE [1,13,15,16]. El tiempo de tratamiento debe ser el necesario para demostrar que los FAE no son eficaces y habitualmente los pacientes que no se controlan de sus CE en los dos primeros años, tienen poca probabilidad de conseguirlo con ulteriores ensayos terapéuticos durante un tiempo más prolongado [13,16].

La ER tiene muchas causas y la resistencia al tratamiento con FAE se debe a múltiples factores que no son específicos. Se conocen factores favorecedores para el desarrollo de ER, como padecer algunos tipos de CE (parciales complejas, atónicas, etc.), frecuencia inicial de CE elevada, asociación de distintos tipos de CE en el mismo paciente, determinados patrones electroencefalográficos (actividad epiléptica multifocal, enlentecimiento del trazado), haber sufrido numerosas CE antes de iniciar el tratamiento, respuesta inadecuada al tratamiento inicial, determinados síndromes (Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica grave, etc.) y otros [1,13,15-17]; aunque, sin duda, el factor etiológico es el elemento que se vincula más estrechamente con el desarrollo de ER. La etiología sintomática y criptogénica facilita la ER y, más en concreto, determinadas patologías subyacentes como la esclerosis temporal mesial, displasias corticales, ciertos tumores intraaxiales benignos y otros [18]. Los pacientes con ER son muy heterogéneos y habitualmente resistentes a todos los FAE, con independencia de su mecanismo de acción. Esto sugiere que muy probablemente existan causas intrínsecas de la resistencia a FAE, que igualmente no sean específicas, pero que afecten a la respuesta a múltiples FAE, como la reorganización de los circuitos neuronales, alteraciones en los receptores de neurotransmisores y otros. Recientemente, se ha identificado un factor genético asociado a la resistencia a FAE por una inadecuada penetración y concentración de FAE cerebralmente [19].

La ER se asocia con una morbilidad alta (por las CE y FAE), una mortalidad más elevada, una CV disminuida y existe evidencia de que puede tener un carácter progresivo con deterioro paulatino desde el punto de vista cognitivo, psicosocial y neuronal [20]. La cirugía constituye actualmente una forma de tratamiento eficaz y segura en un grupo de pacientes con anomalías cerebrales reseables y ER, por lo que se debe ofertar lo más precozmente posible en sus indicaciones apropiadas, ya que suprime las CE en un alto porcentaje de casos. Si la cirugía u otros tratamientos alternativos no controlan las CE, en el paciente con ER se debe optimizar el tratamiento a largo plazo con los diversos FAE, con el menor número de ellos (dos o, a lo sumo, tres) y a las dosis más apropiadas, tratando de eliminar las CE más agresivas y la intoxicación crónica con FAE, para proporcionar al paciente la mejor CV [21] (nivel de evidencia III) (Tabla III).

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Se define como toda intervención neuroquirúrgica cuyo objetivo primario sea la curación o mejoría del paciente con ER [22, 23]. Se recomienda una duración mayor de 2 años de ER activa y haber tomado dos FAE en monoterapia y en combinación, apropiados al tipo de epilepsia, antes de preconizar la cirugía, exceptuando algunas formas de epilepsia infantil. El reciente

conocimiento, no sólo de los efectos nocivos de las CE frecuentes sobre el cerebro en desarrollo [16,20], sino también el de su considerable plasticidad, ha confirmado la cirugía de la epilepsia en la edad pediátrica como una opción terapéutica que puede aplicarse precozmente en las formas graves de epilepsia catastrófica de la infancia en las que exista indicación [24]. Dado el enorme avance de los últimos años en las técnicas de diagnóstico neurofisiológico y de neuroimagen estructural y funcional, así como el mejor conocimiento de la fisiopatología del proceso epiléptico, se ha incrementado la oferta de la cirugía a un gran número de pacientes, y ha tenido una expansión y consolidación paulatina, gracias a sus elevados niveles de eficacia [22-24] y de seguridad [25].

La mayor parte de los pacientes con ER son subsidiarios de una valoración prequirúrgica, una vez excluidas las contraindicaciones quirúrgicas por patología médica o enfermedad degenerativa o metabólica progresiva graves. Las indicaciones principales de la cirugía de la epilepsia se representan por las ER parciales y numerosos estudios abiertos recomiendan su estudio prequirúrgico una vez demostrada la resistencia a FAE [13,22-24,26]. Ahora bien, dentro del amplio espectro de etiologías inductoras de ER, existen una serie de procesos con una especial indicación de cirugía. Se trata de los denominados 'síndromes remediables mediante cirugía', que son entidades en las que la fisiopatología se conoce, cuya evaluación prequirúrgica no requiere medios invasivos, que son habitualmente muy refractarios a FAE y en los que la cirugía ofrece unos excelentes resultados [23,24,26]. Estos son fundamentalmente, la esclerosis mesial temporal y, en sentido amplio, la epilepsia del lóbulo temporal (LT), la epilepsia sintomática a determinadas lesiones estructurales (tumores indolentes, lesiones vasculares, gliosis diversas, etc.) de cualquier localización y los síndromes hemisféricos unilaterales (epilepsia hemipléjica infantil, síndrome de Sturge-Weber y otros). En otros procesos los resultados posquirúrgicos no son tan excelentes, aunque la cirugía puede ofertarse con fines paliativos y a veces curativos en determinados pacientes.

En la actualidad se realizan una gran variedad de intervenciones quirúrgicas (Tabla IV), que pueden dividirse esencialmente en técnicas de resección y de desconexión, teniendo como objetivo las primeras la extirpación de la zona epileptógena y las segundas el aislamiento de dicha zona, tratando de evitar la propagación de las descargas epileptogénicas [27]. Por lo tanto, se necesita identificar con precisión la zona epileptógena y determinar que su extirpación o aislamiento no causará secuelas inaceptables. La zona epileptógena es el área de corteza cerebral indispensable para generar las CE; es un concepto teórico, que se tiene que inferir de forma indirecta, a partir de la asociación e interrelación de diferentes pruebas diagnósticas [28]. Las pruebas diagnósticas básicas que permiten la identificación, localización y extensión de la zona epileptógena son la electroencefalografía (EEG) convencional, la monitorización videoelectroencefalográfica con electrodos de superficie, la resonancia magnética (RM) de alta resolución con estudio dirigido a la zona de sospecha diagnóstica y la evaluación neuropsicológica detallada. Otras pruebas como la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) interictal e ictal, la tomogra-

Tabla III. Principales evidencias en el tratamiento de la ER.

	Nivel de evidencia	Referencias
Un paciente con ER debe tratarse con 2 o, a lo sumo, 3 FAE	III	21
La resección anteromesial del lóbulo temporal es superior en eficacia al tratamiento continuado con FAE en pacientes con ER del lóbulo temporal, y sus riesgos son comparables	I b	32,33
La resección extratemporal neocortical es útil en el tratamiento de pacientes con ER focal extratemporal	III	22,24,29,33
La hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes se indican en los síndromes convulsivos hemisféricos unilaterales refractarios a FAE	III	24,26,34
La estimulación vagal es una alternativa terapéutica en pacientes con ER grave	I b	37
La dieta cetogena es una alternativa eficaz en el tratamiento de la ER en niños	I b	39,40

fía por emisión de positrones (PET) interictal, la RM espectroscópica y funcional, la magnetoencefalografía (MEG), la monitorización con electrodos invasivos y otras, deben practicarse cuando no se logre determinar con exactitud la localización de la zona epileptógena [26,28]. Cada centro donde se practique cirugía de epilepsia debe tener protocolizado el estudio prequirúrgico, en función de su experiencia y acceso a los distintos medios diagnósticos y del grado de complejidad diagnóstica requerido ante un determinado paciente [27].

Resecciones del lóbulo temporal

Son las más practicadas en centros de cirugía de la epilepsia, por ser la epilepsia del LT la más frecuente de todas las ER y en la que se obtienen los mejores resultados con cirugía. En pacientes con ER del LT, la esclerosis mesial temporal constituye el sustrato lesional entre el 50 y 65%, otro tipo de lesiones en el 25-35% y no se detecta lesión en el resto. En la infancia varía esta proporción, con incremento de la patología tumoral benigna y malformaciones del desarrollo cortical y disminución de la esclerosis mesial. La lobectomía temporal anteromesial es la técnica más utilizada y consiste en la extirpación neocortical anterobasal, más o menos amplia, según la dominancia hemisférica del lenguaje, y la porción más anterior de las estructuras mediales del LT. Las secuelas de la lobectomía temporal se toleran muy bien, y la más frecuente es una cuadrantanopsia superior homónima contralateral a la cirugía; menos frecuente es una disnomia leve en resecciones del lóbulo dominante del lenguaje y leve alteración de la memoria verbal o visual [24,26]. Tras la resección temporal, entre el 65 y 80% de los pacientes queda libre de CE y un 15-25% más mejora sustancialmente, con la consiguiente mejoría en la CV, que ocurre tanto a medio [29] como a largo plazo [30]. Esta buena evolución es mayor cuanto más precoz es la cirugía, por lo que se recomienda altamente la cirugía en cuanto se demuestre la refractariedad de la epilepsia del LT [31]. En un ensayo controlado y aleatorizado de cirugía del LT, se ha demostrado la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento con FAE, tanto en la reducción del número de CE como en la mejoría de la CV [32]. Por este estudio de evidencia de nivel I b y por la existencia de numerosos estudios de evidencia de nivel III, la Academia Americana de Neurología, la Sociedad Americana de Epilepsia

Tabla IV. Tipos de cirugía de la epilepsia.

	Indicaciones	Resultados posquirúrgicos (sin CE / mejoría adicional)	Posibles efectos secundarios específicos
Resecciones del lóbulo temporal	Esclerosis temporal mesial. Lesiones amplias del lóbulo temporal. Epilepsia lóbulo temporal sin lesión	65-80% / 15-25%	Afectación de campo visual. Déficit de memoria verbal o visual leves. Disnomia en lóbulo dominante del lenguaje
Lesionectomía	Lesiones temporales y extratemporales circunscritas	60-90% / 15-25%	Déficit neurológico focal
Resección extratemporal	Epilepsia focal extratemporal sin lesión	25-40% / 10-15%	Déficit neurológico focal
Hemisferectomía o variantes	Displasias corticales extensas. Epilepsia hemipléjica infantil. Otras gliosis hemisféricas. Encefalitis de Rasmussen. Síndrome de Sturge-Weber	70-85% / 10-20%	Aumento del déficit neurológico previo. Hidrocefalia
Transección subpial múltiple	Epilepsia focal en áreas elocuentes. Síndrome de Landau-Kleffner	60-70% (> 95% de reducción)	Déficit neurológico focal, habitualmente transitorio
Sección del cuerpo caloso	Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia focal o multifocal, con predominio de 'CE de caída'	↓ 5% / 55-70% en 'CE de caída'	Mutismo posquirúrgico transitorio. Desconexión interhemisférica. Aumento de CE focales
Radiocirugía estereotáctica	Epilepsia focal lesional	55-80% / -	Edema y déficit neurológico focal. Radionecrosis demorada
Estimulación de nervio vago	ER no subsidiaria de cirugía convencional	↓ 3% / 25-40%	Ronquera, disnea, parestesias cervicales, tos, habitualmente transitorios

y la Asociación Americana de Neurocirujanos, en un informe conjunto, resaltan los beneficios superiores de la resección antero-mesial del LT sobre el tratamiento continuado con FAE en pacientes con ER del LT; los riesgos son comparables, y recomiendan la cirugía en los pacientes con CE del LT no controladas con FAE en un tiempo prudencial [33].

Resecciones extratemporales

Son el segundo grupo en importancia de las técnicas quirúrgicas en cirugía de la epilepsia, y las más frecuentemente practicadas en la edad pediátrica [24]. En series quirúrgicas de pacientes con epilepsia focal extratemporal, se detecta lesión en el 75-90% de los casos, y las lesiones más habituales en ER crónica son la patología tumoral cerebral benigna, malformaciones vasculares, gliosis de diversa estirpe y anomalías del desarrollo cortical. En estos pacientes es indispensable un estudio prequirúrgico completo, que demuestre la epileptogenicidad de la lesión y excluya otras zonas epileptógenas a distancia o focos múltiples. La patología tumoral, vascular o gliótica tiene una evolución posquirúrgica favorable con respecto a las CE en el 60-90% de los casos y la localización de la lesión no modifica el pronóstico, y son comparables los resultados de la cirugía de resección extratemporal del lóbulo parietal, occipital o frontal. En patología del desarrollo cortical y en pacientes sin lesión en la RM se necesita un estudio prequirúrgico prolongado con electrodos invasivos, para la localización exacta del origen de las CE, y una resección cortical relativamente amplia; los resultados posquirúrgicos son inferiores en cuanto al control de las CE [24,26,28,29]. Cuanto más próximo esté el foco epiléptico a áreas del lenguaje y zonas motoras, mayor necesidad habrá de delimitar estas zonas elocuentes de la corteza con técnicas de estimulación cortical. Existen multitud de estudios de evidencia de nivel III y de autores que recomiendan la resección extratemporal neocortical, sobre la base de los buenos resultados que se obtienen en numerosos pacientes con ER focal extratemporal [22,24,26,29,33].

Hemisferectomía o variantes (hemisferotomía, hemidecorticación y otras)

Consisten en la resección o desconexión (hemisferotomía) de un hemisferio cerebral. Se indican en los grandes procesos estructurales que afectan a un hemisferio completo o gran parte del mismo, que cursan con una elevada frecuencia de CE y con déficit neurológico focal de dicho hemisferio, como la encefalitis crónica de Rasmussen, displasias corticales extensas, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia hemipléjica infantil y otras gliosis graves (postraumáticas, postisquémicas y otras). La hemisiderosis cerebral superficial, complicación grave que aparecía tras la hemisferectomía anatómica, no se presenta ya con las nuevas técnicas funcionales. El incremento del déficit neurológico es inherente a todas estas intervenciones, y en pacientes con escaso déficit motor hay que ponderar ese incremento del déficit posquirúrgico, como contrapartida frente a la supresión o reducción significativa de las CE. El control de las CE se comprende entre el 70 y 85% y existe una mejoría manifiesta en un 10-20% más, acompañándose de un excelente desarrollo y de la CV [24,26]. Los resultados son similares con todas las técnicas en cuanto al control de las CE, aunque la hemisferotomía tiene un menor índice de morbilidad y complicaciones [34].

Transección subpial múltiple

Es una técnica de desconexión, en la que se practican cortes perpendiculares a la corteza cerebral, paralelos entre sí, cada pocos milímetros, y de unos milímetros de profundidad, sin dañar los vasos subpiales. De esta forma, se interrumpen las conexiones interneuronales horizontales y se preservan las conexiones verticales con estructuras profundas, con preservación de la función cortical. Más que impedir la propagación, dificulta la aparición de la descarga epiléptica, basándose en la hipótesis de que para iniciarse una CE, se requiere un volumen crítico de neuronas adyacentes sincronizadas. Se indica en pacientes con epilepsia focal neocortical, con lesión o no, cuya zona epileptógena se

ubique en áreas corticales de gran significado funcional (lenguaje, función motora, etc.) y en el síndrome de Landau-Kleffner. Puede utilizarse en combinación de cirugía resectiva cortical, cuando en ésta se alcanza el límite de áreas funcionalmente críticas [22,26]. Se tolera muy bien y el déficit neurológico, que aparecen en torno al 20% de los casos, se debe a pequeñas hemorragias subpiales. Cuando se analizan conjuntamente los resultados, alrededor del 60-70% de los pacientes tienen una reducción superior al 95% de las CE [35].

Sección del cuerpo calloso

Es una intervención paliativa en la que se desconectan ambos hemisferios, para impedir la difusión y generalización de las CE que tienen un inicio multifocal o en focos no bien precisables y que, por lo tanto, no tienen indicación de cirugía de resección. Se indica en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsia focal o multifocal no subsidiaria de resección, con predominio en el cuadro clínico de las 'CE de caída' (atónicas, tónicas o mioclónicas), intratables médicamente. En cuanto a la morbilidad, se ha descrito un cuadro de mutismo e indiferencia posquirúrgico inmediato, con regresión en días o semanas, el síndrome de desconexión interhemisférico en la callosotomía total, y un incremento del número o intensidad de las CE focales. Aunque el control total de las CE es muy infrecuente, mejora la CV al disminuir o eliminar las 'CE de caída' [24,26].

Radiocirugía estereotáctica

Consiste en la destrucción diferida de un pequeño volumen de tejido cerebral, aplicando una dosis alta de radiación de forma estereotáctica, con una irradiación mínima de la zona circundante. Desde hace años se consolida como una forma de tratamiento altamente eficaz en determinadas lesiones cerebrales, como malformaciones arteriovenosas y tumores de pequeño tamaño. Se empieza a utilizar en pacientes con ER del LT mesial y con otros procesos, y los resultados son superponibles a los de la cirugía de resección, con eficacia al cabo de varios meses de practicarse, teniendo escasa morbilidad. Aunque se necesita la confirmación de su efectividad en un volumen mayor de pacientes y valorar la evolución a largo plazo, la radiocirugía estereotáctica se muestra como una técnica prometedora en el tratamiento del paciente con ER [36].

Estimulación del nervio vago

Es una técnica paliativa que consiste en la estimulación eléctrica intermitente del nervio vago izquierdo del cuello, producida por un generador de impulsos, implantado subcutáneamente en la región infraclavicular y graduable externamente, tanto en la frecuencia como en la intensidad de los impulsos. Aunque su mecanismo de acción no se conoce, la eficacia y seguridad en ER se ha demostrado en varios estudios clínicos aleatorizados a doble ciego y abiertos, en los que se ha comprobado una reducción de al menos el 50% de CE entre el 23 y 42,7% de los pacientes, comparable a los nuevos FAE en ER. Los efectos adversos se toleran bien y consisten en ronquera, tos, disnea, parestesias o dolor en el cuello, que habitualmente disminuyen al ajustar los parámetros de estimulación [24,26]. La estimulación vagal es una alternativa terapéutica en pacientes con ER grave, que no son candidatos a tratamiento curativo con cirugía de resección y que se dispongan a someterse a la implantación para evitar los efectos secundarios de los FAE; existe evidencia de clase I b de su eficacia y seguridad en la epilepsia [37].

Estimulación cerebral

Las novedosas técnicas experimentales de estimulación cerebral profunda sobre núcleo caudado, tálamo, núcleo subtalámico y cerebelo en ER generalizada y focal, sobre el hipocampo en ER del LT y sobre focos neocorticales, son formas de tratamiento prometedoras en determinados pacientes con ER. Se necesitan estudios que demuestren su efectividad e inocuidad a largo plazo en un gran número de pacientes, los puntos y parámetros de estímulo óptimos y que pacientes con ER son los candidatos apropiados [38].

DIETA CETÓGENA

En los últimos años ha resurgido el interés por la dieta cetógena como una opción terapéutica en niños con ER y se han publicado diferentes trabajos que indican un efecto beneficioso en una proporción significativa de pacientes. La mayoría de estos estudios no son aleatorios ni controlados, y en los mismos predominan los estudios retrospectivos de observación [39]. De los cinco estudios prospectivos, destaca el que incluye 150 niños, con una edad media de 5,6 años. A los 3 meses del inicio un 83% continuaban con la dieta y, de ellos, en un 34% las CE disminuyeron en más del 90%. A los 12 meses continuaban un 55% con la dieta y un 27% tenían un descenso superior al 90% de las CE (evidencia de nivel I b) [40]. También hay evidencia de su eficacia en los espasmos infantiles (evidencia de nivel III).

La dieta cetógena es muy rica en grasas y baja en carbohidratos y proteínas, de forma que el mayor aporte calórico de la dieta procede de las grasas, en una proporción que varía entre 2:1 y 5:1 respecto a hidratos de carbono y proteínas. El mecanismo de acción exacto se desconoce, pero el factor más importante es el estado de cetosis crónica. La dieta cetógena ha sido efectiva en un alto porcentaje de niños con CE mioclónicas, atónicas y ausencias atípicas, por lo que sus principales indicaciones serían la epilepsia mioclónica grave, mioclónica astática intratable, síndrome de Lennox-Gastaut y otras formas de epilepsias sintomáticas o criptogénicas generalizadas o parciales intratables. No se puede predecir qué pacientes se van a beneficiar de este tratamiento, así que se usa inicialmente durante 1-3 meses y, si se produce una mejoría, se mantiene durante dos o tres años. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (vómitos, diarrea, estreñimiento), déficit vitamínicos, aumento de colesterol y triglicéridos, litiasis renal, y otros, hasta en un 5% de los casos. A veces mejoran la conducta y la atención. Los efectos a largo plazo no se han estudiado. Se contraindica en enfermedades metabólicas y neurodegenerativas, y no se recomienda en pacientes tratados con VPA [39].

RECOMENDACIONES

- Los pacientes con ER deben recibir tratamiento con uno, dos o, a lo sumo, con un máximo de tres FAE, en las dosis con las que no tengan efectos secundarios (recomendación de grado C).
- Los pacientes con CE persistentes que hayan seguido tratamiento con dos FAE de elección y una asociación de dos FAE de primera línea, durante un período de dos años, puede considerarse refractarios a FAE y evaluarse para cirugía de la epilepsia (recomendación de grado C).
- Todo paciente con ER del LT debe evaluarse de forma precoz para cirugía de epilepsia y, si reúne criterios de cirugía,

- se le debe proponer la resección temporal (recomendación de grado A).
- Los pacientes con epilepsia focal refractaria sintomática o no de lesión estructural extratemporal deben evaluarse para la realización de resección cortical (recomendación de grado C).
 - Los pacientes con ER focal y déficit neurológicos focales consecutivos a procesos estructurales que afectan a un hemisferio completo, deben evaluarse para la realización de hemisferectomía o alguna de sus variantes (recomendación de grado C).
 - Los pacientes con ER grave no subsidiarios de cirugía de resección pueden ser candidatos a estimulación del nervio vago, para evitar los efectos secundarios de los FAE (recomendación de grado A).
 - La dieta cetógena es una alternativa válida para el tratamiento de la ER grave en niños (recomendación de grado A).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
2. Arzimanoglou A. Treatment options in paediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord* 2002; 4: 217-25.
3. Mattson RH. Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 5): S4-9.
4. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-74.
5. Leppik IE. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 3): S25-9.
6. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and anti-epileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-22.
7. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia* 1997; 38: 570-5.
8. Willmore LJ, Shu V, Wallin B. Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. The M88-194 Study Group. *Neurology* 1996; 46: 49-53.
9. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S2-8.
10. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
11. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-80.
12. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, French J, Mattson RH. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590-600.
13. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 35: 931-53.
14. Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC. Controversias en torno a los nuevos fármacos antiepilepticos. *Rev Neurol* 2001; 31: 165-71.
15. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work. An algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1780-4.
16. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-52.
17. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-41.
18. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-62.
19. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442-8.
20. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia* 2002; 43: 437-44.
21. Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002; 11: 349-51.
22. Binnie CD, Polkey CHE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-9.
23. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery-European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
24. Holmes G. Epilepsy surgery in children: when, why, and how. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 7): S13-20.
25. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001; 49: 51-6.
26. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A. Cirugía de la epilepsia. *Rev Neurol* 2001; 33: 353-68.
27. Sánchez-Álvarez JC, en representación del Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia (GAICE). Unidades clínicas de epilepsia. *Rev Neurol* 2003; 37: 790-6.
28. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700.
29. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680-5.
30. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445-50.
31. Sirven JI, Malamut BL, O'Connor MJ, Sperling MR. Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. *Neurology* 2000; 54: 2166-70.
32. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, for the effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
33. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538-47.
34. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg* 2004; 100: 125-41.
35. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, O'Connor M, Orbach D, Krauss G, et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 141-5.
36. Regis J, Bartolomei F, Hayashi M, Chauvel P. Gamma knife surgery, a neuromodulation therapy in epilepsy surgery. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 84: 37-47.
37. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: Vagus nerve stimulation for epilepsy. A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53: 666-9.
38. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 111-8.
39. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Sigue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2003.
40. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3-to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001; 108: 898-905.

GUÍA TERAPÉUTICA EN EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA 2005: IV. PRINCIPIOS GENERALES DE POLITERAPIA ANTIEPILEPTICA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA REFRACTARIA

Resumen. *Objetivo. Elaborar una guía de práctica clínica basada en la evidencia científica que aborde las cuestiones básicas acerca del tratamiento de la epilepsia. Desarrollo. Un comité de 11 expertos pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Epilepsia, en el que se incluían seis neurólogos, tres neuropediatras, un neurocirujano y una farmacóloga, todos con especial dedicación y competencia en epilepsia, realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en busca de las evidencias disponibles relacionadas con el tema propuesto. Se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane Library y bases de datos de guías de práctica clínica (National Guideline Clearinghouse, National Institute of Clinical Excellence y Guías Clínicas de la Academia Americana de Neurología). La guía se estructuró en siete secciones y se dividió para su publicación en cuatro partes. Se identificaron 187 documentos relevantes, de los que se extrajeron un total de 63 evidencias científicas y 91 recomendaciones terapéuticas, que se tabularon y clasificaron según los criterios de elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas. Conclusión. Los resultados de esta revisión proveen unas guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica útiles, sencillas y aplicables en los diferentes niveles asistenciales. [REV NEUROL 2005; 40: 743-50]*

Palabras clave. *Cirugía de la epilepsia. Dieta cetogena. Epilepsia. Epilepsia refractaria. Estimulación vagal. Fármacos antiepilepticos. Guía práctica clínica. Medicina basada en la evidencia. Nuevos fármacos antiepilepticos. Politerapia. Revisión sistemática. Tratamiento.*

GUIA TERAPÊUTICO NA EPILEPSIA DA SOCIEDADE ANDALUZA DE EPILEPSIA 2005: IV. PRINCÍPIOS GERAIS DE POLITERAPIA ANTIEPILEPTICA E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA

Resumo. *Objectivo. Elaborar um guia de prática clínica baseada na evidência científica que aborde as questões básicas acerca do tratamento da epilepsia. Desenvolvimento. Um comité de 11 especialistas pertencentes à Sociedade Andaluza de Epilepsia, no qual se incluía seis neurologistas, três neuropediatras, um neurocirurgião e uma farmacêutica, todos com especial dedicação e competência em epilepsia, realizou uma revisão bibliográfica exhaustiva na procura das evidências disponíveis, relacionadas com o tema proposto. Utilizaram-se as seguintes bases de dados: MEDLINE, Cochrane Library e bases de dados de guias de prática clínica (National Guideline Clearinghouse, National Institute of Clinical Excellence e Guias Clínicas da Academia Americana de Neurologia). A guia estruturou-se em sete secções e dividiu-se, para a sua publicação, em quatro partes. Identificaram-se 187 documentos relevantes, dos quais se extraiu um total de 63 evidências científicas e 91 recomendações terapéuticas, que se tabularam e classificaram segundo os critérios de elaboração de Guías de Práctica Clínica da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas. Conclusão. Os resultados desta revisão prevêm uns guias de prática clínica simples baseados na evidência científica útil, e aplicáveis nos diferentes níveis assistenciais. [REV NEUROL 2005; 40: 743-50]*

Palavras chave. *Cirurgia da epilepsia. Dieta cetogénica. Epilepsia. Epilepsia refractária. Estimulação vagal. Fármacos antiepilepticos. Guia prática clínica. Medicina baseada na evidência. Novos fármacos antiepilepticos. Politerapia. Revisão sistemática. Tratamento.*