

Alternativas terapéuticas en epilepsia refractaria: Evolución y pronóstico de la cirugía de epilepsia, dieta cetogénica, y estimulación cerebral

Therapeutic alternatives for refractory epilepsy: Evaluation and prognosis of epilepsy surgery, ketogenic diet and brain stimulation

Erick Sell

RESUMEN

Debido a que aproximadamente 30 por ciento de los pacientes con epilepsia no responden a los tratamientos farmacológicos con anticonvulsivantes, se hace necesaria la aplicación de otras opciones terapéuticas, tales como la cirugía, la dieta cetogénica, o la estimulación cerebral, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Para lograr un mejor manejo de las crisis refractarias, se están desarrollando técnicas quirúrgicas más precisas y menos invasivas, se están implementando dietas más fáciles de seguir, con un mejor control de los efectos secundarios y se están haciendo grandes avances tecnológicos en cuanto a estimulación cerebral.

PALABRAS CLAVES: epilepsia, cirugía, estimulación cerebral, dieta cetogénica.

(Erick Sell. Alternativas terapéuticas en epilepsia refractaria: evolución y pronóstico de la cirugía de epilepsia, dieta cetogénica, y estimulación cerebral. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S34-S39).

SUMMARY

Approximately 30 percent of patients suffering of epilepsy do not respond to drug treatment with anticonvulsants, for this reason it is necessary the application of other therapeutic options such as surgery, ketogenic diet and brain stimulation in order to improve their quality of life.

For this reason is important the development of new surgery techniques, more accurate and less invasive procedures, easier and safer diets, and technological advances in brain stimulation to achieve a better management of refractory epilepsy.

KEY WORDS: epilepsy, surgery, brain stimulation, ketogenic diet.

(Erick Sell. Therapeutic alternatives for refractory epilepsy: evaluation and prognosis of epilepsy surgery, ketogenic diet and brain stimulation *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S34-S39).

INTRODUCCIÓN

Una de cada 100 personas padece de epilepsia, y aproximadamente un 30 ciento de estas personas no responde a los fármacos anticonvulsivantes disponibles.

En este grupo de pacientes epilépticos refractarios se han intentado múltiples tratamientos no farmacológicos, con resultados parciales.

La cirugía de la epilepsia puede mejorar el control de las crisis hasta en 50 a 65 por ciento de

Recibido: 29/02/08. Revisado: 4/03/08. Aceptado: 4/03/08.

Erick Sell.

Correspondencia: _____

los casos, variando los porcentajes entre 30 y 85 por ciento según la localización del foco epiléptico, el tipo de procedimiento y el centro médico donde se realizan los estudios prequirúrgicos y la cirugía.

La cirugía de epilepsia surgió hace muchos siglos, en el medioevo, con abordajes empíricos y el uso de trépanos, en su mayoría para liberar colecciones intracraneales, más que para reseca un foco epiléptico cortical. No fue sino hasta en el siglo XX que se practicaron en forma sistemática resecciones y desconexiones casi exclusivamente ante la presencia de una lesión estructural cerebral. Con el aporte del Dr. Penfield y otros, después de los años cincuenta se pudo afianzar la resección focal, tratando de respetar las regiones elocuentes de la corteza.

La resección de focos epilépticos con o sin lesiones identificables por neuroimágenes y/o patología, se puede separar en regiones temporal y extra-temporal. A diferencia de los adultos, los focos extratemporales son más frecuentes en la población pediátrica, de ahí que las cirugías como la hemisferectomía, la callosotomía y las resecciones focales se realicen más frecuentemente en la población pediátrica. El éxito de la lobectomía temporal en adultos alcanza en algunos centros el 90 por ciento con ausencia total de crisis. En el único estudio randomizado que compara la terapia farmacológica con la quirúrgica para epilepsia del lóbulo temporal, se demostró el beneficio del control total de crisis de un 58 por ciento en el grupo que recibió cirugía vs un 8 por ciento en el grupo tratado con fármacos. Este estudio también demostró que se pueden realizar estudios randomizados en cirugía de epilepsia.

Dado que la lesión estructural cortical cerebral no siempre se correlaciona con el foco epiléptico, se hace necesario el monitoreo electroencefalográfico. Este procedimiento es invasivo e implica realizar una craneotomía, con riesgo de edema, sangrado e infección al introducir por varios días una malla de electrodos sobre la corteza cerebral. Es por esto que desde el inicio de la cirugía moderna de epilepsia en el pasado siglo XX, se ha buscado, y aún se busca, un método de localización no invasivo.

Dependiendo del centro médico, se complementa la video-electroencefalografía con la tomografía de fotón único (SPECT), la tomografía

por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG) o la resonancia magnética funcional (fMRI).

La callosotomía ha sido considerada tradicionalmente como una opción quirúrgica paliativa, indicada en pacientes con crisis de caídas súbitas y crisis secundariamente generalizadas refractarias. Sin embargo en reportes recientes se demostró su utilidad en epilepsias idiopáticas generalizadas, donde redujo significativamente las crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y ausencias hasta en un 80 por ciento.

Recientemente se ha corroborado la utilidad y seguridad de la callosotomía completa vs la resección de los 2/3 anteriores en pacientes pediátricos. Las crisis se reducen en un 75 por ciento en 3/4 de los pacientes sometidos a callosotomía total y sólo en la mitad de los pacientes tratados con callosotomía parcial. Además no se presentaron déficits neurológicos prolongados en la callosotomía parcial ni en la total.

El futuro de la cirugía de epilepsia se dirige entonces no sólo a la aplicación de nuevas técnicas prequirúrgicas de selección y localización más precisas y menos invasivas, sino también a optimizar el tiempo y la técnica quirúrgica accesible según las características clínicas del paciente. La posibilidad de mejorar a corto plazo indudablemente radica en estos aspectos.

La dieta cetogénica y el estimulador vagal logran controlar las crisis epilépticas en aproximadamente un 30 a 50 por ciento de los casos.

La dieta cetogénica nació en los años veinte luego de que se observara una mejoría muy significativa en aquellos sujetos con epilepsia que permanecían en ayunas durante varios días. En estudios en Estados Unidos y Francia, se buscaron los elementos responsables del efecto anticonvulsivante del ayuno y se inició así la correlación de los niveles de cuerpos cetónicos durante el ayuno, con el control de las crisis.

Dado que el ayuno muy prolongado no es una opción sostenible, y que la producción de cetonas es el resultado del consumo del combustible de reserva grasa, el equipo médico del Hospital Johns Hopkins diseñó una dieta con alto contenido de grasa que intenta replicar el estado de ayuno,

pero permite el aporte calórico y nutricional necesario para continuar produciendo cetonas por meses y años.

Con el advenimiento de fármacos anticonvulsivantes diferentes al bromuro y el fenobarbital, la dieta cayó en desuso durante muchas décadas excepto en algunos centros donde se mantuvo como arsenal terapéutico para epilepsias refractarias a todo fármaco. En la década de los noventa se hizo evidente que muchos fármacos nuevos pueden producir menos efectos secundarios pero no necesariamente son más efectivos que los anticonvulsivantes tradicionales. La dieta cetogénica volvió a tomar auge entonces, y su rol como opción terapéutica para la epilepsia refractaria se difundió no sólo en la comunidad médica. Prueba de ello fue la película “*First do no harm*”, que se produjo después de que el hijo de un norteamericano allegado a la cinematografía respondiera fabulosamente a la dieta.

La dieta clásica es sumamente restrictiva, y todavía hoy se buscan opciones que la hagan más fácil de cumplir. Ya en los años setenta, el Dr. Huttenlocher descubrió que agregando un aceite “cetogénico” podía ser un poco más flexible el consumo de carbohidratos. Esta dieta se conoce como MCT (triglicéridos de cadena media). Tiene el inconveniente de ser también restrictiva y produce diarrea en un mayor número de pacientes. Hay nutricionistas que logran obtener un porcentaje de éxito muy similar en tolerancia y control de las crisis con la dieta clásica y la MCT.

Desde el 2006 se implementó una dieta de Atkins modificada, que ha dado resultados muy buenos. Para algunos investigadores esta dieta es igual de eficaz que la dieta clásica o la MCT.

Actualmente se ha demostrado que la dieta puede ser eficaz no solo en epilepsias generalizadas o multifocales sintomáticas, sino también en parciales y lesionales. Si bien es cierto que los niños menores de doce años parecen generar cetonas con mayor facilidad que los adolescentes y adultos, la dieta ha sido efectiva en todas las edades, desde infantes hasta adultos y se ha empleado con éxito en casos de espasmos infantiles.

Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia se pueden dividir en agudos y crónicos.

Dentro de los agudos encontramos náuseas, vómitos, deshidratación e hipoglucemia. De ahí que se interne al paciente durante la introducción de la dieta clásica y la MCT. Sin embargo en algunos centros se ha logrado obviar la hospitalización con adecuado planeamiento por una nutricionista entrenada.

Se pueden monitorizar los efectos secundarios crónicos y muchos de ellos pueden ser prevenidos con suplementos vitamínicos. La osteoporosis, hipercolesterolemia, disminución de la velocidad de crecimiento y el hígado graso son algunos de los más frecuentes, y todos son reversibles al suspender o modificar la dieta.

Aunque el mecanismo de acción de la dieta no se conoce con precisión, hay hipótesis que sugieren una similitud molecular del cuerpo cetónico B-hidroxibutirato con el GABA, y otras teorías que hablan de la regulación iónica y de membrana al variar el metabolismo neuronal.

La investigación sobre la dieta cetogénica continúa y aumenta, tanto en la búsqueda de menús más aceptables, como en su mecanismo de acción para tal vez, lograr sintetizar su elemento anticonvulsivante principal.

La estimulación cerebral es una opción para aquellas personas no candidatas a cirugía de epilepsia y se había utilizado en una forma rudimentaria desde hace muchas centurias. El reciente éxito de la estimulación cerebral para el tratamiento de los desórdenes del movimiento sirvió de estímulo para redescubrir con mejores perspectivas tecnológicas este tratamiento en epilepsia.

Uno de los atractivos de la estimulación cerebral es la posibilidad de obtener un control aunque no mejor que con fármacos, tal vez sí con menos efectos secundarios, como es el caso de la estimulación vagal. Se pretende evitar la propagación de las crisis y elevar el umbral convulsivo. Se han utilizado electrodos para estimulación profunda disponibles en el comercio para el tratamiento del temblor en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la implantación de electrodos profundos para tratar condiciones diferentes a la epilepsia, como los desórdenes del movimiento conlleva un riesgo de infección del 5 por ciento y un riesgo de sangrado intracraneal del 5 por ciento.

ESTIMULACIÓN VAGAL

El estimulador vagal se ha estudiado con la limitante de no poderse comparar con placebo, dado que los pacientes se percatan cuando el estimulador está activo. Se reporta en la gran mayoría de estudios en pacientes mayores de doce años una reducción promedio de crisis de 25 a 30 por ciento, con una reducción de más de un 50 por ciento de las crisis en 30 a 40 por ciento de los casos. Estos resultados no difieren significativamente de los estudios con nuevos fármacos anticonvulsivantes.

Es un hecho que los fármacos anticonvulsivantes son ajustados durante el tratamiento con estimulación vagal, lo que también limita la determinación real de la eficacia obtenida sólo por esta estimulación. Por otra parte, algunos resultados de la estimulación vagal han demostrado ser independientes del efecto anticonvulsivante; se reduce la somnolencia diurna, lo que sugiere activación colinérgica y de otras vías que promueven el estado de alerta.

Los cambios de perfusión observados por SPECT, PET y fMRI respaldan el rol de la mediación talámica desde el núcleo del tracto solitario, vía estimulación eléctrica del nervio vago. Las vías talamocorticales parecen tener la capacidad de regular la excitabilidad cortical y así influenciar la generación de crisis generalizadas o la dispersión de un foco parcial cortical.

La estimulación cerebral profunda se realiza por medio de electrodos colocados por método estereotáctico en diferentes localizaciones anatómicas.

Los estimuladores reprogramables se colocan en la región subcutánea de la pared torácica y pueden generar corriente de 1 a 10 V, continua o intermitente, en uno o dos electrodos; el estímulo puede ser bipolar o referencial según la preferencia del médico tratante.

Selección de pacientes. Varios estudios controlados han demostrado que los pacientes con epilepsia parcial refractaria a fármacos, en quienes se ha descartado la posibilidad de cirugía de epilepsia son candidatos a estimulación vagal. También se

ha reportado mejoría en pacientes con epilepsia generalizada y otros efectos positivos en la conducta y la vigilia. El consenso es que si bien es cierto que este tratamiento reduce las crisis en muchos de los casos, es esencialmente paliativo, y rara vez se encuentra un paciente totalmente libre de crisis.

ESTIMULACIÓN DE CEREBELO

La estimulación de la porción anterior del cerebelo produce disminución de la producción de descargas a nivel hipocampal. En un estudio no controlado en 115 sujetos se reportaron 31 pacientes libres de crisis, 56 con mejoría y 27 sin cambios luego del tratamiento con estimulación cerebelosa. Sin embargo en los estudios controlados sobre catorce pacientes, sólo en dos se demostró alguna mejoría, y en el resto no se produjeron cambios. La evidencia sobre la eficacia de la estimulación del cerebelo no es concluyente.

ESTIMULACIÓN SUBCORTICAL

La estimulación subcortical surge de la observación en modelos animales de la distribución de las descargas epilépticas desde conexiones nucleares anteriores con las regiones mesiales, frontales, temporales y estructuras límbicas. Hay además reclutamiento ulterior del núcleo subtalámico, la sustancia nigra y la región medial talámica. La estimulación talámica anterior, del núcleo subtalámico, y de la sustancia nigra, inhibe las crisis límbicas en modelos animales. Aunque las crisis no se originan en los ganglios basales, estas estructuras pueden modificar la propagación y manifestación clínica de las crisis. La inhibición del núcleo subtalámico puede bloquear el efecto inhibitorio de la *pars reticularis* de la sustancia nigra y así permitir que la región dorsal mesencefálica produzca mayor activación y consecuente elevación del umbral convulsivo.

En modelos animales la estimulación del núcleo caudado puede inhibir focos de crisis rincefálicas, corticales e hipocampales. Dado que el efecto inhibitorio se obtiene al estimular con bajas frecuencias (<100Hz), más bien excitatorias, sugiere un mecanismo de acción a través de la estimulación de la *pars reticularis* de la sustancia nigra.

Ya desde 1942, Dempsey y Morison reportaron cambios electroencefalográficos, incluyendo ritmos de reclutamiento durante la estimulación del tálamo. Wilder y Smith abortaron crisis epilépticas en modelos de primates mediante estimulación talámica. Hay evidencia electrofisiológica y anatómica de que la porción mesial talámica puede modular y repartir crisis de origen límbico. La estimulación del núcleo centromediano, a 3 ciclos por segundo reproduce el patrón clínico y electroencefalográfico de la epilepsia de ausencia. La estimulación bipolar de 2,5 a 5 V, bilateral, de 60 a 130 Hz logra disminuir particularmente las crisis tónico-clónicas y ausencias atípicas y las descargas interictales en algunos pacientes, no así para crisis parciales complejas o descargas focales temporales. Se reporta como efecto secundario el nistagmos central, y en estudios controlados con placebo no se encontró un efecto terapéutico significativo.

En estudios de imágenes neurometabólicas se ha demostrado el involucramiento del núcleo anterior talámico durante las crisis generalizadas. La estimulación a 100 Hz efectivamente aumenta el umbral convulsivo, pero frecuencias menores de 50 Hz disminuyen este umbral. En estudios clínicos se redujeron las crisis en un promedio de 54 por ciento, sin efectos secundarios. La reducción de las crisis, sin embargo, no fue diferente cuando el aparato estaba prendido o apagado. Esto no sólo podría deberse al efecto placebo, sino también a un efecto sostenido, al cesar la estimulación.

Se ha reportado hasta un 80 por ciento de reducción de crisis con la estimulación del núcleo subtalámico, con efectos secundarios limitados a mioclonías faciales y parestesias en miembros superiores que resuelven al ajustar los parámetros de estimulación.

Estudios recientes confirman que se abortan las crisis epilépticas con la estimulación profunda, sin embargo, en algunos modelos los estímulos aplicados con frecuencia mayor a 60 segundos, más bien aumentan el número de crisis. Esto sugiere más un efecto anticonvulsivante que antiepiléptico.

ESTIMULACIÓN DIRECTA DEL FOCO EPILÉPTICO

Contrario a la estimulación talámica anterior, el empleo de frecuencias bajas ha sido efectivo para

contener descargas del lóbulo temporal, así como en regiones extratemporales durante el monitoreo con electrodos subdurales previo a cirugía de epilepsia, donde se disminuye la producción de descargas al estimular con pulsos con frecuencia menor a 50 Hz durante 0,3 min. La estimulación con electrodos profundos en la región amigdalohipocampal ha disminuido las crisis clínicas y descargas interictales en estudios realizados en grupos pequeños de cinco a siete pacientes.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (TMS)

Se ha reportado un efecto débil y de relativa corta duración luego de varias sesiones de TMS. La estimulación con altas frecuencias puede ser más bien proconvulsivante, y los focos en la región mesial temporal no son óptimamente alcanzados debido a la localización anatómica.

Estimulación programada (“*scheduled stimulation*”-“*closed loop*”) y en respuesta inmediata (“*responsive stimulation*”-“*open loop*”)

En la estimulación programada, se genera automática y periódicamente una descarga, independientemente de las descargas interictales o crisis clínicas evidentes. En la estimulación de respuesta inmediata se detecta el patrón de reclutamiento de las descargas interictales por medio de electrodos cerebrales, y a través de estos mismos electrodos se genera una descarga eléctrica inmediata en la localización específica donde se registró la actividad electrográfica anormal.

Los pacientes tratados con estimulación vagal tienen la opción de activar el generador con un magneto externo y activar así una nueva descarga con amperaje diferente al recibido en forma cíclica, programado así en el generador. Esta opción permite en muchos casos abortar o restringir una crisis. Opciones semejantes se están diseñando en generadores de estimulación profunda. Actualmente se están realizando estudios clínicos con el Neuropace RNS, un sistema comprobado que detecta el inicio de las crisis y devuelve un estímulo eléctrico a la misma región.

Está demostrado que el porcentaje de epilepsia refractaria probablemente no disminuirá significati-

vamente con nuevos fármacos anticonvulsivantes, haciéndose necesario continuar explorando opciones terapéuticas no farmacológicas. Las nuevas implementaciones en la cirugía de epilepsia y los avances tecnológicos en la estimulación cerebral prometen contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Feddersen B, Vercueil L, Deransart C. Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007; 27: 292-300.

- Jenssen S, Sperling MR, O'Connor M. Corpus

callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy 2006;15:621-9.

- Kossof EH, Politsky JM. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004;45:1560-1567.

- Morrell M. Brain Stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Current opinion in Neurology* 2006; 19: 164-168.

- Rashimi SY, Park YD, Lee MR. Corpus callosotomy for treatment of pediatric epilepsy in the modern era. *Pediatr Neurosurg* 2007;43: 202-208.

- Theodore WH, Fisher RS. Brain Stimulation for Epilepsy. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 111-118.

- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M.A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy.