

# Epilepsia refractaria, un reto a su tratamiento

---

## *Refractory epilepsy, a challenge to its treatment*

---

Daniel Nariño

El enfoque clínico, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con epilepsia ha tenido un desarrollo importante en los últimos veinte años; a principios del siglo XX era escasa la clasificación de las crisis epilépticas, cuando de manera prioritaria se clasificaban como crisis tipo gran mal, pequeño mal y psicomotoras; de acuerdo a la intensidad de la presencia de manifestaciones motoras primordialmente y la ruptura de contacto se contaba básicamente con dos tipos de medicamentos, el fenobarbital (PB) y la fenitoína (PHT), y hacia mediados de ese siglo comenzó a utilizarse la etosuximida (ETS), los dos primeros en el tratamiento de crisis tipo gran mal y psicomotoras, a discreción del médico tratante según su preferencia y experiencia con el medicamento, y si el primero no funcionaba se cambiaba al segundo, y si tampoco obraba se combinaban los dos y la etosuximida, que se usaba en el tratamiento de crisis tipo pequeño mal.

Con el mayor uso y experiencia del electroencefalograma y luego de la telemetría correlacionada a la clínica, así como la aparición de técnicas de imágenes cerebrales cada vez más sofisticadas, comenzaron a definirse los diferentes tipos de crisis epilépticas que con las observaciones y recopilaciones de Gastaut fueron la base para la propuesta de clasificación de las crisis epilépticas hecha por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (1), dividiendo las crisis en parciales, generalizadas e indeterminadas, y la propuesta de los términos simple, complejo y generalización secundaria para las crisis parciales, lo cual dio un gran impulso en el enfoque diagnóstico en epilepsia.

Posteriormente, en los años 1985 y 1989 se propuso la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos por la ILAE (2), con el objeto de definir mejor el pronóstico y tratamiento de acuerdo a la etiología (como idiopáticos, criptogénicos y sintomáticos) y la edad de aparición, y como epilepsias con crisis focales, epilepsias con crisis generalizadas, epilepsias con crisis focales y generalizadas, y síndromes especiales. Este enfoque ha permitido evaluar más la severidad de la epilepsia, el uso de mono o politerapia anticonvulsivante en dosis convencionales o supramáximas y la posibilidad de deterioro neurológico. Luego, en los últimos diez años, han salido propuestas de modificación a estas dos clasificaciones, en base a la clínica, fisiopatología, genética biomolecular e imágenes, como la elaborada por el grupo de clasificación liderada por Engel (3), y actualmente está próxima a publicarse la del actual grupo de clasificación comandada por Berg.

Sólo hasta finales de los años cincuenta y la década de los sesenta del siglo pasado comenzaron a surgir nuevos medicamentos anticonvulsivantes como, en su orden de aparición, la primidona (PMD) y la carbamazepina (CBZ), en el tratamiento de crisis focales, y hacia los setenta se empiezan a utilizar las benzodiazepinas y sale el ácido valproico (AV) para el tratamiento tanto de crisis focales como generalizadas, siendo el AV el primer medicamento de amplio espectro y eficaz especialmente en crisis generalizadas, lo cual significó un gran alivio para el tratamiento de epilepsias generalizadas, algunas de etiología genética o idiopática benignas pero que por la falta de medicamentos efectivos en su trata-

---

Recibido: 8/02/10. Revisado: 17/02/10. Aceptado: 19/02/10.

Daniel Nariño, MD. Profesor Asociado de Neurología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Laboratorio de Neurofisiología. Hospital Universitario San Ignacio. Clínica de Epilepsia – Programa de Cirugía de Epilepsia, Clínica Palermo.

Correo electrónico: [danago582@hotmail.com](mailto:danago582@hotmail.com)

---

---

miento se tornaban severas. Tanto la CBZ como el AV fueron promocionados como medicamentos con pocos efectos colaterales, muy bien tolerados y escasas interacciones que, sin embargo, por su unión a las proteínas y metabolismo hepático siguieron presentando fenómenos de autoinducción o inhibición enzimática, con interacciones medicamentosas y efectos colaterales por sus metabolitos, en especial gastrointestinales y cognitivos. A pesar del tratamiento con estos medicamentos, aproximadamente un 30-40% de los pacientes que sufren de epilepsia no logran un adecuado control de sus crisis y de este grupo mejora apenas un 10% con el cambio a otro medicamento anticonvulsivante indicado para el tipo de epilepsia adecuado, dejando en la definición de refractariedad a cerca de un 30% de los pacientes en los cuales se va a necesitar politerapia con dos o más medicamentos en dosis elevadas, con mayor aparición de efectos colaterales y frecuencia elevada de crisis, interfiriendo en su calidad de vida.

La necesidad de tratamiento médico a estos pacientes, aunada a los efectos colaterales de la medicación, ha promovido la búsqueda de nuevos anticonvulsivantes que ojalá no tengan metabolismo hepático, producción mínima de metabolitos, no se unan a las proteínas plasmáticas, y con vidas medias más prolongadas, que permitan dar menos dosis en el día, algunos creados en relación con su efecto anticonvulsivante que busca disminuir mecanismos excitatorios como los bloqueadores de los canales de sodio presinápticos, otros disminuyendo las corrientes de calcio y varios promoviendo la inhibición como agonistas GABA presinápticos, en la hendidura sináptica y postsinápticos. En este suplemento se revisan aspectos de refractariedad en epilepsia focales en los adultos, por González, y de refractariedad en niños con epilepsias focales generalizadas y en especial espasmos infantiles, por Uscátegui, desde el punto de su definición clínica, de acuerdo al síndrome epiléptico, etiología, pronóstico y tratamiento.

Se revisa de manera prevalente uno de los primeros anticonvulsivantes de esta nueva generación en salir, como es el vigabatrín (VGB) (4-6), que cumple en gran parte con las condiciones farmacocinéticas requeridas, mecanismo de acción aumentando la cantidad de GABA presináptico y en la hendidura, y efecto anticonvulsivante importante en crisis foca-

les refractarias en especial parciales complejas (hoy llamadas focales autolimitadas discognitivas) que generalicen secundariamente de manera rápida, y en espasmos infantiles, especialmente los asociados a esclerosis tuberosa. La evaluación clínica de los nuevos medicamentos anticonvulsivantes ha sido más rigurosa en relación con los primeros, ya que para comenzar deben ser incluidos como medicamentos coadyuvantes en pacientes con epilepsias refractarias que generalmente están en politerapia con dosis elevadas y efectos colaterales importantes, en los cuales en ocasiones no es posible definir si un nuevo efecto colateral o adverso que aparece sea realmente debido a la nueva medicación; además los primeros ensayos terapéuticos se hacían con base al tratamiento de crisis epilépticas y no de síndromes epilépticos, lo cual sesgaba mucho los resultados de efectividad de los medicamentos.

El VGB fue ampliamente utilizado en Europa y Asia alrededor de una década, hasta cuando surgieron las publicaciones de Eke alertando sobre las alteraciones en los campos visuales en pacientes que estaban tomando VGB (7). Este efecto colateral ha suscitado mucha controversia sobre su verdadera incidencia, forma de detección y seguimiento, así como su reversibilidad al suspender la medicación. La utilización de VGB en epilepsia y la evaluación de sus indicaciones y efectos colaterales son revisadas en este suplemento por Nariño y Ruiz. El uso del medicamento por su efecto adverso sobre los campos visuales desestimó su uso y en especial su aprobación por la FDA en Estados Unidos; continuó usándose clínicamente en Europa, preferentemente en Francia, Reino Unido, Italia, así como también en Asia y Latinoamérica, demostrando su buen efecto anticonvulsivante más importante sobre su efecto adverso, esto hizo que fuera de nuevo evaluado para su aprobación por la FDA y luego de algunos estudios de metaanálisis y revisiones basadas en la evidencia motivó la aprobación del VGB por la FDA en EE. UU. desde agosto de 2009 (8).

A pesar de que en la actualidad disponemos en nuestro armamentario médico de una veintena de medicamentos anticonvulsivantes, aún continúan un 10% de los pacientes con epilepsia sin lograr un control adecuado de sus crisis, estando indicados otros tipos de tratamiento como la dieta cetogénica, ACTH, gammaglobulina, cirugía de epilepsia, esti-

---

mulación del nervio vago y estimulación profunda cerebral, con lo cual se abren nuevas perspectivas de tratamiento a este grupo de pacientes en quienes su epilepsia se torna en una enfermedad catastrófica, produciendo un profundo impacto en su calidad de vida y autoconfianza.

## REFERENCIAS

1. 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.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
3. Engel J Jr. Report of the ILAE. Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1558-1568.
4. Gram L, Blatt Lyon B, Dam M. Gamma-vinyl-GABA: a single-blind trial in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 34-39.
5. Schechter PJ, Hanke NF, Gove J et al. Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl-GABA in patients with epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 182-186.
6. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J. Therapeutic Trial of Vigabatrin in refractory Infantile spasms. *Journal of Child Neurology* 1991; 6(Supl. 2): 52-58.
7. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with Vigabatrin. *BMJ* 1997; 314:180-181.
8. NDA-22006 Temple R. Department on health and human services, Public health service, Food and Drug administration. Rockville MD 20857; 2009.