



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

TREATMENT OF REFRACTORY EPILEPSY

ALEJANDRO AGUILERA FERNANDEZ.

Director:

Dr. CARLOS MANUEL MARTINEZ CAMPA.

Santander, junio 2017

ÍNDICE

RESUMEN:	3
CONCEPTOS FUNDAMENTALES.....	4
Epilepsia.	4
Concepto de crisis epiléptica.....	5
Tipos de crisis epilépticas.	5
FISIOPATOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LA EPILEPSIA.....	6
Fisiología celular neuronal.	6
Papel de la glía.....	8
Fisiopatología de la epilepsia.	8
Consecuencias de la recurrencia de crisis.	9
TRATAMIENTO HABITUAL DE LA EPILEPSIA	10
Tratamiento de la crisis epiléptica.	10
Recomendaciones y restricciones del estilo de vida.....	10
Tratamiento de mantenimiento.....	11
EPILEPSIA REFRACTARIA.....	13
Aparente Intratabilidad.....	14
Patogenia de la epilepsia refractaria.....	15
Factores de riesgo de la epilepsia refractaria.	16
Complicaciones de la epilepsia refractaria.	17
EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON EPILEPSIA REFRACTARIA	17
Monitorización Electroencefalográfica.	18
Monitorización EEG ambulatoria	18
Monitorización video-electroencefalográfica	19
Técnicas de neuroimagen.	22
Diarios de crisis.....	23
OPCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA.....	23
Nuevos intentos terapéuticos con FAEs.....	23
Otras intervenciones farmacológicas en la epilepsia refractaria.....	24
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA	26
Resección cortical focal o topectomía.	26
Evaluación prequirúrgica.....	27
Epilepsia temporal mesial	30
Epilepsia lesional	31

Epilepsia focal farmacorresistente con RMN normal	32
Complicaciones de la cirugía.	33
Manejo clínico posterior.	34
Otras técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la epilepsia.	34
Hemisferectomía.....	34
Callosotomía anterior.....	35
Transección subpial múltiple.....	36
Electrotermocoagulación	36
TERAPIAS DE ESTIMULACIÓN NERVIOSA	37
Terapia de Estimulación del Nervio Vago (terapia ENV).....	37
Mecanismo de acción.....	38
Selección de pacientes	38
Selección del dispositivo	39
Contraindicaciones.....	40
Efectos adversos y complicaciones	40
Temas prácticos.....	41
Eficacia.....	42
Otras técnicas terapéuticas basadas en la estimulación nerviosa.....	44
Estimulación cortical	44
Otros dispositivos terapéuticos.....	44
DIETA CETOGÉNICA Y OTRAS DIETAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE EPILÉPTICO	44
Dieta cetogénica.....	45
Fundamentos	45
Indicaciones.....	45
Contraindicaciones.....	46
Implementación	47
Efectos adversos.....	49
Otras dietas alternativas.	50
Dieta con ácidos grasos de cadena media	50
Dieta de Atkins modificada	50
Tratamiento con bajo índice glucémico	50
CONCLUSIÓN	51
ANEXO	52
GLOSARIO	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58
AGRADECIMIENTOS.....	68

RESUMEN:

La epilepsia es una entidad clínica caracterizada por la recurrencia de crisis epilépticas. Más de 60 millones de personas en el mundo se encuentran diagnosticados de esta enfermedad, y hasta el 30% de estos pacientes presenta lo que se denomina una epilepsia refractaria (definiéndose ésta como aquella que no responde adecuadamente a dos o más pautas de fármacos antiepilépticos). Estos pacientes requieren de un estudio exhaustivo para determinar si padecen o no realmente epilepsia (con frecuencia otros trastornos paroxísticos como los síncope son catalogados erróneamente como epilepsia) y de igual modo para establecer cuál es el tratamiento más apropiado para su enfermedad. En la actualidad existen diversas líneas de tratamiento para los pacientes que padecen epilepsia farmacorresistente, entre las que se incluyen la cirugía (donde destaca la resección cortical focal), las terapias de estimulación nerviosa como la Estimulación del Nervio Vago o las terapias dietéticas, siendo la más frecuentemente empleada la dieta cetogénica, de especial interés en la edad pediátrica. En este trabajo se revisará la información concerniente a las indicaciones de cada una de estas terapias, así como su mecanismo de acción, su eficacia y los efectos adversos más relevantes derivados de su uso.

Abstract:

Epilepsy is a clinical entity characterised by the recurrence of epileptic seizures. More than 60 million people in the world are diagnosed with this disease, and up to 30% of these patients have what is called refractory epilepsy (defined as one that does not respond adequately to two or more antiepileptic drug regimens). These patients require a thorough study to determine whether or not they actually have epilepsy (often other paroxysmal disorders such as syncopes are erroneously labeled as epilepsy) and also to determine the most appropriate treatment for their disease. There are currently several treatment lines for patients suffering from drug-resistant epilepsy, including surgery, nerve stimulation therapies such as Vagus Nerve Stimulation or dietary therapies, the most frequently used being the ketogenic diet, of special interest in the pediatric age. This review will summarize the information concerning the indications of each of these therapies, as well as its mechanism of action, its efficacy and the most relevant adverse effects derived from its use.

Palabras clave: Epilepsia, Farmacorresistencia, Evaluación, Terapia, Remisión.

Key words: Epilepsy, Drug resistance, Evaluation, Therapy, Remission.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

Epilepsia.

La epilepsia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, lo que se traduce en más de 60 millones de personas afectadas por esta entidad. El 75% de los pacientes experimentan su primera crisis epiléptica antes de los 20 años. Su incidencia presenta una variación notable a lo largo de la vida del sujeto, observándose dos picos de incidencia, el primero se da en la primera década de la vida mientras que el segundo se observa a partir de los 60 años de edad (en este caso hablaríamos de epilepsia tardía).

La epilepsia es un concepto puramente clínico que exige la repetición crónica de crisis epilépticas espontáneas en un individuo. No se considera por ello epiléptico al sujeto que sufre una crisis aislada, tampoco a aquel paciente que presente una crisis provocada.

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) determina la existencia de epilepsia en un sujeto cuando éste ha sufrido dos o más crisis epilépticas espontáneas.

Otros términos a tener presentes son el de enfermedad epiléptica, que sería aquella entidad patológica con una etiología única y precisa, y el término síndrome epiléptico, que es aquel conjunto de síntomas y signos que definen un proceso epiléptico específico.

Por su parte, un status epiléptico se define como aquella crisis epiléptica que presenta una duración superior a 30 minutos o bien como la sucesión de crisis tónico-clónicas generalizadas sin que exista recuperación de la conciencia entre ellas. El status epiléptico es una urgencia vital y exige un tratamiento inmediato ya que asocia una elevada mortalidad. La causa más frecuente de status epiléptico en el paciente epiléptico conocido es el abandono de la medicación anticonvulsiva.

La epilepsia puede clasificarse en función de su etiología en epilepsia criptogénica o idiopática, en la cual no existe ninguna causa subyacente conocida; epilepsia genética, donde las crisis se deben a alteraciones en canales iónicos o en receptores sinápticos de carácter genético, sin que exista daño neuronal aparente; y crisis adquiridas o estructurales-metabólicas, donde sí se detectan alteraciones estructurales y anomalías eléctricas a nivel cerebral.

La epilepsia asocia una morbimortalidad aumentada, dicho aumento se justifica por un riesgo aumentado de traumatismos, accidentes de tráfico, quemaduras, ahogamiento, neumonías o por una mayor incidencia de suicidio entre los sujetos epilépticos. Si hablamos de mortalidad aislada, esta es claramente mayor en aquellos individuos con lesiones cerebrales (la mortalidad suele estar más en relación con la causa de la epilepsia que con las crisis en sí mismas). La muerte durante las crisis guarda relación con las posibles complicaciones cardiopulmonares (neumonía, asfixia obstructiva, parada cardiorrespiratoria, etc.)

Las personas que padecen un trastorno como es la epilepsia deben hacer frente a múltiples problemas psicosociales y médicos, entre los cuales se incluyen alteraciones

del estado de ánimo, deterioro intelectual, adaptación psicológica al carácter crónico de la enfermedad y a la naturaleza impredecible de las crisis, la necesidad de recibir medicación con importantes efectos secundarios o la dependencia de otras personas para la realización de determinadas tareas. Las consecuencias de la epilepsia, como vemos, son múltiples y multifactoriales, y a todos estas dificultades psicosociales también se les incluye dentro del concepto de morbilidades.

Concepto de crisis epiléptica.

Una crisis epiléptica es la expresión clínica de una actividad anormal, excesiva y sincrónica de un agregado neuronal de la corteza cerebral. Si no existe una traducción clínica, aunque exista actividad anómala cerebral registrada en el electroencefalograma (EEG), no se considerará una crisis epiléptica. Una crisis epiléptica es un síntoma, y por sí sola no define una enfermedad o un síndrome.

Las crisis epilépticas son bruscas y breves (teniendo una duración habitual de 1 a 2 minutos) y pueden incluir sintomatología motora, sensitiva, autonómica, sensorial e incluso fenómenos psíquicos dependiendo de su localización de origen. Las crisis deben considerarse un fenómeno dinámico, pues una crisis originada en un foco cortical localizado con una clínica determinada, puede posteriormente difundir a través de circuitos neuronales a otras áreas corticales, originando nuevos síntomas.

Las descargas anómalas e hipersíncronas de agregados neuronales fuera de la corteza cerebral (tronco cerebral o médula) no son consideradas crisis epilépticas, aunque causen manifestaciones paroxísticas (como pudieran ser ataxia, mioclonías, vértigo o corea) e incluso aunque respondan al mismo tratamiento (Avanzini & Franceschetti, 2003).

Tipos de crisis epilépticas.

Las crisis epilépticas, según qué factores puedan estar en relación a su origen se pueden categorizar de la siguiente manera:

- Crisis espontánea: ocurren sin relación con un agente desencadenante inmediato.
- Crisis provocadas: ocurren en relación inmediata con una agresión aguda al cerebro. Se incluyen dentro de esta categoría las crisis debidas a anoxia cerebral, a encefalitis de diferente etiología y a trastornos tóxicos o metabólicos.
- Crisis precipitadas: ocurren por la influencia sobre la actividad cerebral cortical de un factor inespecífico (estrés, falta de sueño, abuso de alcohol, etc.) en una persona con o sin crisis espontáneas previas.
- Crisis reflejas: son crisis desencadenadas por un estímulo sensitivo, sensorial o psíquico, por ejemplo, un olor, un ruido intenso o un estímulo luminoso intermitente (ELI).

En lo referente a la clasificación clínica de las crisis epilépticas, podemos diferenciar entre crisis epilépticas generalizadas, las cuales tienen lugar como consecuencia de una disfunción simultánea de ambos hemisferios cerebrales (por lo que existe una

pérdida de conciencia) y crisis epilépticas focales, en las cuales se produce una descarga neuronal anómala en una zona que queda limitada a un solo hemisferio cerebral (en las cuales no habrá pérdida de la conciencia y la sintomatología dependerá de cuál sea el área cortical afectada). Existe un tipo de crisis epiléptica conocida como focal con generalización secundaria, en la cual un foco inicialmente limitado a un hemisferio cerebral se propaga hacia toda la corteza cerebral (abarca por ello ambos hemisferios), generando por esta razón una pérdida de la conciencia.(Stafstrom et al., 2013) (Ver Figura #1 en el ANEXO).

En las crisis parciales (incluyendo las formas secundariamente generalizadas) aparecen unos síntomas peculiares que se conocen en su conjunto con el nombre de aura. Estos síntomas aparecen como consecuencia de un aumento de la actividad cerebral de forma regional y preceden a la crisis comicial. Estas manifestaciones son muy variadas e incluyen el malestar epigástrico, distintos fenómenos visuales, auditivos u olfatorios, parestesias e incluso miedo o angustia (Avanzini & Franceschetti, 2003).

FISIOPATOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LA EPILEPSIA

Fisiología celular neuronal.

Una crisis epiléptica es un episodio de disfunción neurológica en el cual existe una actividad eléctrica neuronal alterada y que se manifiesta clínicamente como cambios o déficits en el control motor, en la percepción sensorial, en las funciones autonómicas o en el comportamiento. La epilepsia, por su parte, sugiere una alteración persistente en la función eléctrica cerebral que predispone a la recurrencia de crisis epilépticas.

Los fenómenos eléctricos aberrantes que subyacen en la epilepsia son resultado de procesos bioquímicos a nivel celular que promueven una hiperexcitabilidad y una hipersincronía neuronal. Sin embargo, para que estas alteraciones eléctricas tengan significación clínica es necesario que se vea afectada un área cortical suficientemente extensa. En términos básicos, podría decirse que una crisis epiléptica es consecuencia de un desequilibrio entre los estímulos excitatorios e inhibitorios que afectan a los diferentes circuitos neuronales del cerebro. Las alteraciones en estos circuitos pueden estar mediadas por canales iónicos o por alteraciones en el contexto de la sinapsis neuronal (Pitkänen & Lukasiuk, 2009).

Los canales iónicos son proteínas de membrana celular que conforman poros selectivos para el movimiento de iones específicos como el sodio, el potasio, el cloro o el calcio. La distribución y localización de estos canales en la superficie neuronal permite determinar la capacidad de respuesta de la célula ante estímulos concretos. El paso de estos iones a través de la membrana celular generará cambios en el potencial de membrana, resultando en una inhibición o una estimulación de la neurona (Ver Figura #2 en el ANEXO).

Los canales iónicos responsables de la excitación o inhibición neuronal se clasifican en:

- Canales activos dependientes de voltaje, activados por cambios en el potencial de membrana que inducen cambios en su conformación, generándose un poro que permite el paso selectivo de iones a través del mismo.

- Receptores ligando-dependientes, responsables de mediar la señal que supone la liberación de ciertos neurotransmisores como el glutamato o el ácido gamma-amino-butírico (GABA). El neurotransmisor se une a su receptor en la membrana celular de forma específica y reversible, desencadenando una cascada de eventos que permite el paso selectivo de iones a través de la membrana celular.

La disfunción de estos canales iónicos pueden conducir a la aparición de crisis epilépticas y algunas alteraciones muy específicas se asocian íntimamente a la aparición de algún síndrome epiléptico (mutaciones en los genes KCNQ2 o KCNQ3, responsables de codificar subunidades para canales iónicos de potasio, están íntimamente ligados con una forma rara de epilepsia conocida con el nombre de Convulsiones Neonatales Familiares Benignas, así como con la Epilepsia Parcial Benigna), de hecho, múltiples fármacos antiepilépticos (FAEs) actúan a través de una interacción con estos canales iónicos, entre los que se incluyen la fenitoína, la carbamacepina y la lacosamida (McCormick & Contreras, 2001).

La sinapsis neuronal es el punto de unión entre dos neuronas y permite el paso de información de una de ellas a la siguiente, esta información recorre el sistema nervioso en forma de potenciales de acción a través de los diversos circuitos neuronales de nuestro organismo. El paso de información puede tener fines excitatorios o inhibitorios. El neurotransmisor excitatorio por excelencia en el sistema nervioso central (SNC) es el glutamato y se ha demostrado que el papel de este neurotransmisor es crítico en el desarrollo normal del cerebro y de la plasticidad sináptica. Los receptores neuronales para el glutamato se dividen en ionotrópicos (receptores NMDA -N-metil-D-aspartato- y receptores no-NMDA como el receptor AMPA o el receptor kainato) y metabotrópicos.

El conocimiento actual sobre la epilepsia y su relación con los receptores neuronales para el glutamato se está extendiendo rápidamente, y actualmente existen fármacos como el perampanel (antagonista de los receptores AMPA) con propiedades antiepilépticas. Así mismo, actualmente es posible inducir epilepsia en modelos animales a través de la administración de ácido kaínico, el cual tiene la capacidad de activar los receptores kainato para el glutamato.

Los estímulos inhibitorios tienen lugar fundamentalmente a través del GABA, un neurotransmisor que presenta al menos dos tipos de receptores conocidos: receptores GABA-A y GABA-B. Ambos receptores representan dianas moleculares potencialmente útiles en el tratamiento anticonvulsivo. El GABA tiene el objetivo de hiperpolarizar las neuronas postsinápticas y contrarrestar el efecto del glutamato. El déficit de piridoxina, una coenzima necesaria para la síntesis de GABA, genera una mayor susceptibilidad para sufrir convulsiones (especialmente en la infancia).

En las neuronas inmaduras los receptores GABA-A median señales excitatorias a través de su activación en la membrana postsináptica, en lugar de las señales inhibitorias que tienen lugar en el cerebro maduro (Pitkänen & Lukasiuk, 2009).

Papel de la glía.

El conocimiento sobre el papel de la glía en la regulación de las descargas epileptiformes es cada vez mayor. La glía juega un importante papel en el mantenimiento de unos niveles adecuados de neurotransmisores y de iones en el ambiente extracelular.

La glía es responsable de la restauración de la homeostasis iónica tras la actividad neuronal, siendo particularmente eficiente en la regulación de los niveles extracelulares de potasio. Las modificaciones en el potencial de membrana de las células gliales se relacionan directamente con cambios en la concentración de potasio extracelular, el objetivo de este fenómeno es que las células gliales supongan un mecanismo de “desagüe” para el potasio liberado al medio extracelular. El bloqueo de estos canales de membrana gliales permeables al potasio (conocidos como canales IRK o inwardly rectifying potassium channels) resulta en una hiperexcitabilidad neuronal.

En el mantenimiento de la homeostasis es esencial el transporte del glutamato desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula glial. El glutamato residual extracelular resultaría en una hiperexcitabilidad celular al suponer un estímulo excitatorio para las neuronas adyacentes, de ahí que una rápida y eficiente eliminación de este neurotransmisor sea clave para el funcionamiento normal del tejido cerebral.

La glía puede modificar la excitabilidad neuronal a través de vías adicionales como son la modificación del pH del medio extracelular (que afecta preferentemente a la actividad de los receptores neuronales) o bien la liberación de agentes neuroactivos al espacio extracelular como el glutamato, induciendo la activación de células vecinas (Barker-Haliski & White, 2015) (Tian et al., 2005).

Fisiopatología de la epilepsia.

En una crisis epiléptica, las neuronas sufren una transición desde su patrón normal de descarga hasta un estado de descargas interictales epileptiformes en ráfaga, para después alcanzar un estado postictal, cada uno de estos estadios en la evolución de la crisis epiléptica está gobernado por mecanismos electrofisiológicos distintos.

El biomarcador neurofisiológico de la hiperexcitabilidad neuronal es la descarga epileptiforme interictal de un grupo de neuronas corticales en el EEG. El fenómeno celular que subyace a este fenómeno es conocido como *cambio paroxístico de despolarización* (PDS o paroxysmal depolarization shift) (Ver Figura #3 en el ANEXO).

Un PDS se caracteriza por una despolarización inicial rápida, seguida por una despolarización del potencial de membrana más prolongada y acompañada de una ráfaga de potenciales de acción repetitivos de varios cientos de milisegundos de duración. La despolarización inicial es mediada por receptores AMPA, mientras que la despolarización prolongada es consecuencia de la activación de receptores NMDA. El PDS finaliza en una hiperpolarización prolongada que es mediada por la activación de receptores GABA y por canales iónicos voltaje-dependientes selectivos para el potasio.

La sincronización neuronal es otro biomarcador neurofisiológico de epilepsia. La sincronización neuronal normal puede adoptar un carácter patológico y un perfil epileptogénico en individuos que han sufrido una pérdida selectiva de neuronas en el hipocampo, que han sufrido una reorganización neuronal o que han experimentado cambios en la expresión de ciertos subtipos de receptores (Stafstrom et al., 2013).

Por último, existen algunos mecanismos independientes de la transmisión sináptica que pueden ser responsables bajo ciertas circunstancias de un patrón de disparo hipersincronizado, estos mecanismos incluyen:

- Una expresión aumentada de uniones tipo “Gap”, las cuales permiten el paso directo de la corriente iónica y de señales eléctricas entre células vecinas. Recientes estudios han demostrado este hallazgo en el cerebro de algunos sujetos epilépticos.
- Un aumento de la transmisión efáptica entre neuronas. Esta es aquella que se establece entre las membranas de neuronas adyacentes, en lugares distintos de la sinapsis. Esta transmisión efáptica favorece la aparición hipersincronismo neuronal.
- Cambios en las concentraciones extracelulares de algunos iones (como el aumento en las concentraciones extracelulares de potasio, lo que facilita la despolarización) (Pitkänen & Lukasiuk, 2009).

Consecuencias de la recurrencia de crisis.

Si la repetición de crisis epilépticas da lugar a un daño cerebral o no es un hecho que aún se discute se en la actualidad a pesar de ser un tema que ha recibido gran atención por parte de los investigadores. Las consecuencias de las crisis epilépticas dependen de múltiples factores, entre los cuales se incluyen la etiología de las crisis, el tipo de síndrome que padece el paciente, la edad de inicio de la epilepsia, así como el tipo de crisis epiléptica y su frecuencia, su duración y su severidad.

Cuanto mayor sea la duración de una crisis epiléptica, más graves serán las potenciales secuelas. Un ejemplo claro de ello es el *status epiléptico*, capaz de producir un importante daño neuronal incluso cuando la etiología subyacente y factores sistémicos como la presión sanguínea y las concentraciones en sangre de oxígeno están bajo control. Este daño neuronal puede resultar en un riesgo aumentado de recurrencia de las crisis epilépticas así como en la aparición de déficits neurológicos.

Las crisis epilépticas de breve duración también tienen consecuencias negativas sobre el funcionamiento del SNC, sobre todo si son muy repetitivas. Estas consecuencias se observan fundamentalmente a largo plazo y tienen lugar tanto a nivel funcional como a nivel estructural. El proceso por el cual un cerebro normal gradualmente adquiere características epilépticas como consecuencia de la aparición de repetidas crisis a lo largo del tiempo (o incluso debido a descargas neuronales anómalas de carácter subclínico) se conoce con el nombre de *kindling* (del inglés *kindle*, “despertar” o “prender”). Esta idea enfatiza la verdadera importancia de suprimir la actividad eléctrica anormal que tiene lugar en el sujeto epiléptico con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad.

El daño neuronal inducido por las crisis epilépticas no sólo se manifiesta de las formas ya descritas, sino que también debemos incluir aquí un amplio espectro de alteraciones cognitivas y conductuales, como el deterioro intelectual o la labilidad emocional (Stafstrom et al., 2013) (Pitkänen A, 2002).

TRATAMIENTO HABITUAL DE LA EPILEPSIA

Tratamiento de la crisis epiléptica.

En el momento agudo, debemos de asegurar la permeabilidad de la vía aérea si nos encontramos ante una crisis generalizada de características tónico-clónicas, para ello, se procederá a la colocación del sujeto en posición de seguridad (en decúbito lateral), minimizando así el riesgo de obstrucción de la vía aérea superior. En el medio hospitalario, se introducirá la cánula de Guedel con este mismo objetivo.

En un medio sanitario apropiado debe llevarse a cabo la monitorización del paciente, con la realización de un Electrocardiograma (ECG) a la vez que se canaliza una vía venosa periférica, que permitirá la realización de una analítica de urgencia con el objetivo de detectar o descartar causas tratables de crisis convulsivas como son la hipoglucemia, la hipoxia, intoxicaciones o la infección del SNC.

En caso de que la crisis no ceda espontáneamente, se debe llevar a cabo un inicio inmediato de la medicación con fines abortivos. Para ello disponemos de benzodiazepinas como clonazepam o diazepam (cuyo mecanismo de acción será discutido posteriormente), que suponen el tratamiento de primera línea por su mecanismo rápido de acción. Concomitantemente a las benzodiazepinas suelen administrarse antiepilépticos por vía endovenosa como levetiracetam o ácido valproico, con fines tanto abortivos como profilácticos (tienen mayor eficacia para evitar las recidivas inmediatas).

Recomendaciones y restricciones del estilo de vida.

Con la intención de evitar los factores desencadenantes mejor conocidos de las crisis epilépticas, es necesario plantear al paciente una serie de cambios en su conducta con el objetivo de mejorar su calidad de vida y disminuir la morbimortalidad asociada a este proceso patológico (Glauser et al., 2006).

Las restricciones dietéticas se consideran nulas, salvo por la ingesta de alcohol, que debe ser reducida o suprimida dada el amplio conocimiento que se tiene sobre el papel del alcohol como precipitante de crisis epilépticas en sujetos epilépticos ya conocidos.

El alcohol no es el único agente psicoactivo que puede desencadenar la aparición de crisis, el cannabis o la cocaína también tienen esta propiedad. La privación de benzodiazepinas puede desencadenar en sujetos que han desarrollado dependencia a las mismas un síndrome de abstinencia que puede provocar una crisis epiléptica. Otros fármacos implicados son los antidepresivos tricíclicos (ADT), los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los neurolépticos, ya que todos ellos provocan un descenso en el umbral convulsivo.

La privación del sueño es un factor precipitante bien conocido y por ello en todo sujeto epiléptico se recomienda mantener un patrón de sueño regular, con un mínimo de 7 u 8 horas de sueño diarias.

Las restricciones deportivas incluyen deportes de riesgo como el buceo, el alpinismo, etc. Así mismo, para ciertas actividades como el baño en piscinas o en mar abierto se requiere de una supervisión continua. Por otro lado, existen restricciones desde el punto de vista legal, como aquellas que contemplan la conducción de vehículos motorizados. La ley dictamina que el sujeto ha de permanecer al menos 6 meses libre de crisis epilépticas para reiniciar la conducción y al menos 1 año en caso de conductores profesionales.

El consejo genético apenas se plantea debido a la gran heterogeneidad poligénica de la epilepsia.

Tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento de mantenimiento se realiza con fármacos antiepilépticos (FAEs). El objetivo del tratamiento es suprimir la actividad eléctrica neuronal aberrante con el objetivo de prevenir la aparición de nuevas crisis epilépticas, o en su defecto, disminuir su frecuencia y severidad (Steven Karceski, Paul Garcia, & Eichler, 2017).

El tratamiento debe iniciarse una vez el diagnóstico se haya confirmado mediante la anamnesis y a la realización de pruebas complementarias como el EEG y pruebas de neuroimagen como la tomografía axial computerizada (TAC) o la Resonancia magnética nuclear (RMN), descartando en el proceso otros fenómenos paroxísticos no epilépticos.

Habitualmente se inicia el tratamiento con FAEs en pacientes con crisis repetidas, salvo ciertas excepciones, entre las que se incluye al paciente anciano e individuos con una historia familiar conocida de epilepsia, a los cuales debemos de tratar tras una primera crisis epiléptica. En contraposición, podemos obviar el tratamiento antiepiléptico de mantenimiento en aquellos sujetos con crisis epilépticas repetidas en aquellos casos en los que el intervalo entre crisis sea muy amplio o bien cuando las crisis tenga una íntima relación con factores desencadenantes identificados y evitables (Krumholz et al., 2015).

El tratamiento se inicia siempre en monoterapia, buscando la menor dosis eficaz del FAE, ya que será la que menos efectos secundarios genere. Por ello, es fundamental individualizar la dosis administrada en cada paciente.

Los fármacos antiepilépticos suponen un tratamiento sintomático de la epilepsia y en ningún caso etiológico. Sus mecanismos de acción son muy variables, pero todos ellos tienen en común el disminuir la frecuencia de descargas anómalas.

Mecanismos de acción – Entre los mecanismos de acción de estos fármacos se incluyen: la disminución de la excitación glutamatérgica (mecanismo de acción del topiramato y el perampanel); un bloqueo de los canales de sodio (como la lamotrigina, la carbamacepina y sus derivados o la lacosamida); la inhibición de corrientes de calcio

(incluyéndose aquí la etosuximida); la estimulación de la transmisión gabaérgica (benzodiazepinas y vigabatrina) o bien actúan sobre las proteínas de las vesículas sinápticas a través de su interacción con las proteínas del complejo SNARE (como el levetiracetam). Finalmente, existen fármacos con propiedades antiepilépticas que pueden emplearse en cualquier tipo de epilepsia dado su mecanismo de acción múltiple entre los que destaca el ácido valproico (Garcia, 2017).

En función del tipo de crisis epilépticas que sufra el paciente el fármaco de elección es uno u otro, sin que exista una clara relación entre el mecanismo de acción del principio activo y el tipo de crisis comicial. De igual manera, se sabe que algunos fármacos pueden empeorar la situación del paciente y aumentar la frecuencia de crisis, véase el caso de la carbamazepina y sus derivados en el caso de las crisis de ausencia (un tipo de crisis epiléptica generaliza) (Ver Figura #5 en ANEXO).

Con el tratamiento en monoterapia con un FAE se consigue una remisión de la clínica hasta en el 50% de los pacientes. No obstante, en el 50% de los casos los resultados no son aceptables, bien por no reducirse la frecuencia de las crisis o bien por no reducirse su severidad, por lo que ha de recurrirse entonces a la asociación de varios fármacos antiepilépticos. En la actualidad se prefiere la combinación de aquellos fármacos que tengan un mecanismo de acción diferente y entre los cuales no se establezcan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas. Gracias a la combinación de dos fármacos antiepilépticos se consigue una respuesta aceptable aproximadamente en el 50% de los pacientes en los que la monoterapia no se mostraba eficaz. (Brodie MJ, 2002)

Varios ensayos clínicos han demostrado el hecho de que la asociación de más de dos FAEs no conlleva un aumento de la eficacia con respecto a la biterapia racional, pero sí un claro aumento de la incidencia de efectos adversos (Chadwick & Marson, 2007).

Efectos adversos – Los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos son frecuentes y múltiples, y pueden estar en relación directa con la dosis administrada del fármaco o bien ser independientes de la misma, en cuyo caso hablaremos de efectos adversos idiosincráticos (que en muchos casos llevan a la retirada inmediata y definitiva del fármaco).

Entre los efectos adversos dosis-dependientes incluimos la somnolencia, la irritabilidad y la labilidad emocional, las alteraciones cognitivas, la cefalea, el aumento de peso, la ataxia, el temblor, las náuseas y la sensación de inestabilidad, alteraciones estéticas como el hirsutismo, la alopecia o la hiperplasia gingival, las arritmias cardíacas y la teratogenicidad. Las dosis a partir de las cuales aparecen estos efectos son variables desde el punto de vista interpersonal, de ahí que deba realizarse una terapia individualizada buscando la dosis mínima eficaz.

Los efectos adversos idiosincráticos son impredecibles y se dan en personas predispuestas y entre ellos destacan la agranulocitosis, la anemia aplásica, la trombopenia, la hepatotoxicidad, la litiasis renal, la fotosensibilidad y las erupciones cutáneas (Perucca, Carter, Vahle, & Gilliam, 2009).

La causa más frecuente de fracaso terapéutico con FAEs es el abandono de la medicación o el mal cumplimiento terapéutico, muchas veces motivado por la aparición de los efectos adversos ya mencionados. Por ello es considerado esencial el incidir sobre la importancia de una buena adherencia al tratamiento durante la entrevista clínica y elegir un fármaco que permita un menor número de dosis diarias e interfiera en la menor medida posible con su rutina. De igual modo, la importancia de conseguir un tratamiento individualizado reside en la búsqueda de una dosis mínima eficaz que permita el control de la enfermedad con una menor incidencia de efectos adversos.

La supresión del tratamiento podrá realizarse en aquellos pacientes que se encuentren libres de crisis por un periodo de tiempo comprendido entre 2 y 5 años, siempre que la exploración neurológica sea normal, exista un único tipo de crisis epilépticas y el EEG resulte normal a lo largo del seguimiento. La supresión del tratamiento debe llevarse a cabo siempre de forma individualizada, lenta y progresiva y debe ir siempre acompañada de un estrecho seguimiento del paciente, pues la mayor parte de las recidivas tienen lugar en los tres primeros meses tras la retirada del o de los fármacos antiepilépticos) (Glauser et al., 2006).

EPILEPSIA REFRACTARIA

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) ha establecido una definición para la epilepsia refractaria, de modo que toda epilepsia debe ser considerada refractaria si no se consigue un adecuado control a pesar de un tratamiento apropiado con dos regímenes basados en fármacos antiepilépticos bien tolerados y correctamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o bien en combinación), entendiéndose como falta de control la aparición de varias crisis a lo largo de un año o a la aparición de estas en un intervalo de tiempo inferior al que mostraba previamente con respecto al tratamiento.

Esta definición presenta una virtud fundamental que estriba en su capacidad para establecer un diagnóstico rápido de la epilepsia refractaria (también denominada farmacorresistente). Sin embargo, se trata de una definición que no tiene en cuenta los criterios subjetivos del paciente y que puede resultar relativamente compleja. En cualquier caso, la conceptualización de la epilepsia refractaria supone una optimización en su diagnóstico y manejo terapéutico, pudiendo ofertar precozmente alternativas no farmacológicas como la cirugía (Kwan, Schachter, & Brodie, 2011).

Gracias a esta definición podemos concluir que hasta un 25-30% de todos los sujetos que padecen un fenómeno patológico como es la epilepsia, presentan realmente una epilepsia farmacorresistente o refractaria. El mejor predictor de farmacorresistencia es el fracaso en el control terapéutico con el primer fármaco antiepiléptico (debido a falta de eficacia y no de tolerancia). Una vez tiene lugar este primer fracaso, un segundo régimen farmacológico (incluyendo aquí la sustitución de un FAE por otro o bien la asociación de dos FAEs con distinto mecanismo de acción) tan sólo conseguirá la remisión completa en un 11% de los casos, y en los sucesivos intentos la probabilidad disminuye por debajo del 3%. Estas observaciones llevaron a decantarse por un

tratamiento alternativo al farmacológico en aquellos pacientes que no muestran una respuesta adecuada tras un segundo intento terapéutico con FAEs (Wan, 2000).

Aparente Intratabilidad.

No todos los pacientes que se muestran resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos presentan una epilepsia refractaria. Consideramos que existe una aparente intratabilidad cuando no se observa una adecuada respuesta al tratamiento como consecuencia de un diagnóstico equívoco, un tratamiento inapropiado o bien por una interferencia del estilo de vida con una terapia adecuada. La epilepsia verdaderamente intratable o epilepsia refractaria es aquella correctamente diagnosticada que no responde al mejor tratamiento farmacológico posible (García, 2016).

Diagnóstico erróneo – El diagnóstico erróneo de epilepsia es relativamente común, de hecho, entre el 13 y el 25% de los sujetos diagnosticados de epilepsia refractaria no padecen epilepsia.

Hay varias entidades clínicas que pueden actuar como emuladores de epilepsia y son conocidas como trastornos paroxísticos no epilépticos. Entre ellos se incluyen los síncope vasovagales, los accidentes isquémicos transitorios o AITs, la hipoglucemia, la migraña con aura, los ataques de pánico o ansiedad, trastornos del sueño como la narcolepsia y algunos trastornos del movimiento como los tics, la distonía o los temblores. Para llegar al diagnóstico de epilepsia deben descartarse todas estas entidades clínicas y para ello es esencial una correcta anamnesis, una minuciosa exploración física y la realización de algunas pruebas complementarias como una analítica sanguínea o la realización de un electroencefalograma (Kanner, 2008).

En ocasiones, el paciente presenta crisis convulsivas no epilépticas de carácter psicógeno. En este caso el diagnóstico diferencial se presenta más complejo, si bien es cierto que existen ciertos rasgos distintivos de las crisis psicógenas. Las crisis psicógenas no epilépticas, también conocidas como crisis funcionales o pseudocrisis, aparecen ante situaciones de gran estrés emocional y son especialmente frecuentes en individuos que presentan dificultad para la expresión de las emociones a través de las palabras (situación conocida como alexitimia). Se diferencian de las crisis convulsivas por ocurrir siempre en presencia de otros individuos, por cursar con hipotonía o con movimientos exagerados, por su larga duración (claramente superior al de un episodio paroxístico epiléptico), por la ausencia de cambios autonómicos (no habrá palidez ni sudoración) y por la ausencia de periodo confusional postcrítico. Los individuos con epilepsia que padecen crisis epilépticas pueden presentar así mismo crisis psicógenas (especialmente si la enfermedad tiene una larga evolución temporal), lo que dificulta aún más el diagnóstico diferencial, lo que obliga a que el diagnóstico definitivo se realice en unidades especializadas que permitan una monitorización a través de la video-electroencefalografía (vEEG) (Guyton, 2016).

Finalmente, deberíamos incluir la incorrecta clasificación de la epilepsia. No es raro que una epilepsia generalizada sea erróneamente reconocida y tratada como una epilepsia focal o parcial, con pobre respuesta al tratamiento o incluso con un

empeoramiento con respecto a su estado previo (los fármacos antiepilépticos de estrecho espectro de acción pueden aumentar la frecuencia de crisis en sujetos con crisis generalizadas).

Tratamiento inapropiado – El tratamiento inapropiado o subóptimo de la epilepsia es también una causa clara de mal control terapéutico. Las causas de un tratamiento inapropiado son varias e incluyen el uso de una medicación inapropiada (algunos fármacos antiepilépticos no ofrecen buenos resultados para el control de determinados tipos de crisis, como se ha descrito anteriormente), la administración de los fármacos a dosis inadecuadas, la toxicidad, las interacciones farmacológicas en el paciente polimedicado o bien una pobre adherencia al tratamiento.

Con el objetivo de conseguir una dosis apropiada para cada paciente puede llevarse a cabo una determinación de los niveles plasmáticos del fármaco antiepiléptico, sin embargo, el parámetro más eficaz a la hora de ajustar el tratamiento es la experiencia del paciente. Algunos pacientes relatarán la aparición de efectos adversos y será necesario disminuir la dosis, sin embargo, otros presentarán un número inaceptable de crisis y para un mejor control se requerirá un aumento de la dosis. La determinación de los niveles plasmáticos de FAEs también es considerada una estrategia médica para asegurar una correcta adherencia al tratamiento (Wan, 2000).

Interferencia de factores desencadenantes – En ocasiones, a pesar de una pauta terapéutica apropiada, las crisis permanecen incontroladas. La presencia de factores precipitantes como la privación del sueño o la presencia de un importante estrés emocional, el consumo de alcohol o el ciclo menstrual pueden ser responsables de esta ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico. Por esta razón en todo individuo epiléptico conocido se establecen una serie de recomendaciones o modificaciones del estilo de vida, que pretenden establecer una mejor respuesta a la terapia farmacológica al evitar a aquellos factores capaces de desencadenar crisis epilépticas. Cuando los factores desencadenantes no pueden ser controlados o evitados debe considerarse la posibilidad de realizar un mayor número de intentos terapéuticos o bien ofrecer tratamientos no farmacológicos para el control de la epilepsia.

En definitiva, podemos decir que la epilepsia refractaria sería aquella epilepsia correctamente diagnosticada que a pesar de recibir un tratamiento óptimo y habiendo controlado los factores predisponentes conocidos escapa al control farmacológico (Kwan et al., 2011).

Patogenia de la epilepsia refractaria.

La farmacorresistencia puede observarse ya en el debut de la epilepsia, o bien puede desarrollarse con el paso del tiempo, apareciendo en pacientes que previamente respondían al tratamiento convencional. Estos distintos transcurso sugieren la existencia de diferentes mecanismos de intratabilidad médica.

El conocimiento actual demuestra que hasta el 80% de los pacientes que desarrollan una resistencia farmacológica conservan esta condición a largo plazo, esto supone que tan sólo una minoría de los pacientes con epilepsia refractaria será capaz de alcanzar

un estado de remisión clínica con el tratamiento convencional (Sharma, Rani, Waheed, & Rajput, 2015).

Las causas de epilepsia refractaria son numerosas e incluyen anomalías en la maduración cerebral, lesiones cerebrales graves con cambios irreversibles en la organización de la neuroglia, el fenómeno conocido como *kindling*, así como alteraciones (adquiridas o hereditarias) en las proteínas transportadoras de la barrera hematoencefálica (BHE). No obstante, los mecanismos que subyacen a esta farmacorresistencia son aún desconocidos y se han planteado ciertas teorías o hipótesis que pudieran justificar una intratabilidad médica.

La hipótesis de los transportadores se basa en la presencia de anomalías farmacocinéticas en el individuo con epilepsia refractaria, siendo debida la farmacorresistencia a una mayor expresión de transportadores en la BHE responsables del flujo de FAEs hacia el torrente sanguíneo desde el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que limitaría la penetrancia del fármaco en el SNC (Löscher & Potschka, 2005), (Ver Figura #6 en el ANEXO).

La hipótesis de las dianas terapéuticas sostiene que los sitios de unión a FAEs en los receptores han sido alterados en el cerebro epiléptico, lo que genera una menor sensibilidad a los efectos anticonvulsivantes de los mismos. Estos cambios se producen sobre canales iónicos o bien sobre los receptores de neurotransmisores como el glutamato o el GABA y pueden ser heredados (polimorfismos y mutaciones) o bien ocurrir en el transcurso de la enfermedad (siendo resultado de la actividad eléctrica aberrante o de la administración persistente de fármacos) (Remy & Beck, 2006).

El desarrollo retardado de farmacorresistencia se observa con mayor frecuencia en aquellas epilepsias de inicio en edad pediátrica, especialmente en la epilepsia asociada a la esclerosis temporal mesial (ETM). La esclerosis temporal mesial es una condición progresiva, un proceso evolutivo que conlleva una proliferación glial y una reorganización sináptica conocido como "sprouting" (del verbo sprout, brotar) dendrítico en áreas mesiales del lóbulo temporal como el hipocampo. Estas anomalías en los circuitos neuronales parecen ser responsables de la aparición de fenómenos eléctricos aberrantes y de la aparición de epilepsia. De igual modo, la progresión de estos fenómenos conduce a la intratabilidad médica (S. K. Lee, 2014) (Ver Figura #7 en ANEXO).

Factores de riesgo de la epilepsia refractaria.

Son varios los estudios prospectivos que han tratado de identificar aquellos factores de riesgo que permitan predecir la aparición de epilepsia farmacorresistente. Estos estudios se han realizado tanto en cohortes intrahospitalarias como poblacionales e incluían a niños y adultos. Ninguno de los factores descritos a continuación por si solo permite predecir la aparición de farmacorresistencia, no obstante, la combinación de dos o más de ellos sugiere una mala respuesta al tratamiento médico:

- La falta de respuesta al primer régimen farmacológico es el principal factor predictivo para el desarrollo de refractariedad al tratamiento convencional, tanto en niños como en adultos.

- Otro factor de riesgo conocido es un elevado número de crisis epilépticas previas al inicio del tratamiento.
- Los síndromes epilépticos de naturaleza genética o heredada presentan un mejor pronóstico en relación a las epilepsias sintomáticas o criptogénicas. En los adultos, hasta el 50% de las epilepsias farmacorresistentes son epilepsias que cursan con crisis focales. La respuesta de estas al tratamiento es muy variable y destaca por su elevado índice de intratabilidad la epilepsia debida a esclerosis temporal mesial, que oscila entre el 40 y el 80%.
- Otros factores de riesgo incluyen la presentación en forma de status epiléptico, una larga historia de enfermedad, antecedentes familiares de epilepsia, los antecedentes de convulsiones febriles y hallazgos patológicos en el EEG.
- Algunos de estos estudios, pero no todos, sugieren que la edad de presentación pudiera tener cierto carácter predictivo en la aparición de farmacorresistencia. En edades pediátricas, un inicio en la adolescencia o en la niñez tardía conlleva un peor pronóstico de cara al tratamiento en comparación con un inicio comprendido entre los 5-10 años. El debut de la epilepsia en mayores de 65 años asocia un mejor pronóstico en relación a la aparición de crisis epilépticas en el adulto más joven (García, 2016).

Complicaciones de la epilepsia refractaria.

La epilepsia farmacorresistente asocia una mortalidad cinco veces superior a la que correspondería a un individuo de la población general para la misma edad y sexo.

Algunas de las muertes se relacionan con la causa subyacente de epilepsia (tumores cerebrales, enfermedades neurodegenerativas); otras muertes guardan relación con la aparición de crisis epilépticas, como aquellas que acontecen en el contexto de un status epiléptico o en caso de accidente. La muerte súbita e inexplicable del paciente epiléptico (SUDEP) es unas 40 veces más frecuente en el paciente con epilepsia refractaria frente al paciente en el cual se consigue una remisión completa (Luoni et al., 2011).

Las lesiones no mortales son muy comunes en pacientes con epilepsia farmacorresistente e incluyen traumatismos craneoencefálicos, quemaduras y fracturas óseas, entre otras; la mayoría se relaciona con la aparición de crisis.

La epilepsia farmacorresistente se asocia así mismo con discapacidad y con una calidad de vida disminuida. Los pacientes con epilepsia refractaria presentan peores resultados académicos, una mayor tasa desempleo y sufren un aislamiento social. Estas complicaciones son resultado no sólo de la aparición de las crisis de forma recurrente, sino también de la toxicidad de los fármacos anticonvulsivantes, la posible depresión reactiva a su condición y a factores psicosociales como su excesiva dependencia de otros (Mohanraj et al., 2006).

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON EPILEPSIA REFRACTARIA

Los pacientes con aparente epilepsia refractaria deben ser sometidos a un estudio más exhaustivo a fin de asegurar el diagnóstico de epilepsia. Este examen del paciente permitirá determinar cuál es la patología que subyace a su condición y la clasificación

de su epilepsia en uno de los síndromes epilépticos conocidos. Todo ello tiene una repercusión directa sobre el tratamiento, permitiendo la elección de la terapia más apropiada para el paciente. Habitualmente esta evaluación conlleva la monitorización electroencefalográfica y la realización de técnicas de neuroimagen como la RMN (García, 2016).

Monitorización Electroencefalográfica.

Un electroencefalograma interictal puede aportar evidencia suficiente para catalogar un trastorno paroxístico como epiléptico o no epiléptico, pero tiene múltiples limitaciones. El hallazgo más valioso en el EEG es el registro de descargas epilépticas interictales, pero este signo carece de suficiente especificidad o sensibilidad. Para aquellos pacientes con escasa respuesta al tratamiento y con EEG interictal no concluyente, la monitorización electroencefalográfica puede ser una herramienta útil. Dicha monitorización puede realizarse en el entorno ambulatorio (monitorización EEG ambulatoria o aEEG) o bien en el entorno hospitalario, combinado con un registro visual (video-electroencefalografía o vEEG) (Haider & Moeller, 2016).

Monitorización EEG ambulatoria - La monitorización EEG ambulatoria permite el registro de la actividad cortical cerebral sin necesidad de ingreso hospitalario. Esta tecnología ha avanzado hasta el punto de permitir un registro durante varios días a través de 36 vías o circuitos. La interpretación del registro se realiza habitualmente con la ayuda de un software diseñado para identificar descargas epileptiformes interictales. No obstante, este programa carece de la sensibilidad suficiente como para omitir el resto del registro obtenido, que debe ser estudiado por completo. El dispositivo cuenta adicionalmente con un botón que al ser pulsado por el propio paciente durante el periodo interictal permite un “etiquetado” del evento.

Dada su capacidad para registrar la actividad cortical cerebral durante un periodo de tiempo mucho mayor, el aEEG aumenta la probabilidad de encontrar descargas epileptiformes interictales en relación al EEG convencional. La monitorización ambulatoria, cuando se realiza durante periodos tan prolongados como una semana, permite el registro de actividad epileptiforme hasta en el 81% de los pacientes epilépticos (Schomer, 2006).

Múltiples estudios avalan la eficacia del aEEG a la hora de permitir un diagnóstico diferencial entre las crisis epilépticas y otros trastornos paroxísticos no epilépticos (como los síncope o las pseudocrisis). Hasta en un 21% de los pacientes referidos a un centro especializado y en los que se realiza una monitorización ambulatoria no se detecta correlación entre la clínica presentada y los hallazgos en el EEG, lo que lleva a plantearse el diagnóstico de probable trastorno no epiléptico (el diagnóstico definitivo debe de establecerse tras la realización de un video-electroencefalograma).

La monitorización EEG ambulatoria ha demostrado ser igualmente útil en la cuantificación de la frecuencia de crisis epilépticas en el paciente, aumentando dicha utilidad en aquellos pacientes que no son conscientes de algunos episodios (Yogarajah et al., 2009).

La electroencefalografía permite el registro de la actividad cortical durante las crisis convulsivas y por ello, en algunos casos, durante el estudio del registro puede determinarse el tipo de crisis que presenta el sujeto. De igual modo, algunos autores defienden el papel de la aEEG en la localización del foco epiléptico en las epilepsias focales que son evaluadas en un periodo prequirúrgico. Finalmente, puede emplearse en pacientes que han sufrido una remisión de su clínica epiléptica previa a la supresión del tratamiento.

No hay ningún periodo de registro establecido o consensuado a la hora de llevar a cabo la monitorización ambulatoria y habitualmente tiene una duración comprendida entre las 24 horas y una semana. Las descargas epilépticas generalizadas requieren un menor tiempo de registro que las descargas epileptiformes focales (periodo de latencia de 43 minutos de media frente a 576 minutos). Los estudios realizados hasta la fecha coinciden en que el 95% de los pacientes con actividad epileptiforme son identificados en las primeras 48 horas del registro, lo que lleva a pensar que un registro de 72 horas es suficiente para identificar estos fenómenos eléctricos aberrantes en el paciente epiléptico (Faulkner, Arima, & Mohamed, 2012).

Monitorización video-electroencefalográfica – La monitorización video-electroencefalográfica puede definirse como el registro simultáneo de la actividad eléctrica de la corteza cerebral y el comportamiento clínico del paciente. Estos registros pueden ser de corta duración (de varias horas), llevándose a cabo en laboratorios especializados, o bien pueden ser de larga duración (24 horas o más) lo que conlleva el ingreso del paciente en el hospital (Haider & Moeller, 2016).

Aunque es claramente una técnica más costosa que la monitorización ambulatoria, la vEEG presenta múltiples ventajas con respecto a la primera, incluyendo el análisis de los eventos clínicos y la correlación con los hallazgos electroencefalográficos (Worrell, Lagerlund, & Buchhalter, 2002):

- El personal especializado en la monitorización puede detectar las crisis en el momento de su aparición, bien en el monitor de registro visual o bien en el monitor de registro electroencefalográfico, pudiendo entonces interactuar con el paciente y señalar el evento en el estudio. Así mismo, permite confirmar la pérdida o no de conciencia o la aparición de manifestaciones clínicas sutiles como afasia postictal o hemiparesia.
- Las cámaras de video están equipadas con dispositivos de visión infrarroja que permiten la exploración durante la noche, y si fuera necesario, permiten modificar su ángulo de visión por control remoto. Con el fin de apreciar las manifestaciones clínicas más sutiles, como la desviación ocular o los clonus faciales, es posible aplicar un efecto zoom a la cámara.
- Los artefactos presentes en el registro electroencefalográfico se minimizan al asegurar una correcta posición de los electrodos. De igual modo, al encontrarnos en un medio hospitalario es posible emplear electrodos adicionales (como los electrodos temporales inferiores), lo que contribuye a la obtención de una mayor información.

- El medio hospitalario supone un ambiente seguro donde poder llevar a cabo maniobras de provocación de crisis epilépticas o donde es posible retirar la medicación.

La probabilidad de registrar un evento paroxístico aumenta a medida que se prolonga el tiempo de monitorización. La media de tiempo necesario para registrar un evento se ha establecido en dos días, tanto para eventos epilépticos como no epilépticos, no obstante, un 35% de los pacientes requieren una monitorización de duración igual o superior a tres días, y hasta un 7% requieren periodos de monitorización superiores a una semana. En caso de que un primer vEEG fuera inconcluyente, repetir la monitorización puede resultar útil, de hecho, los estudios realizados afirman que un segundo vEEG permite el diagnóstico del 87% de los pacientes en los que un primer registro resulta negativo.

La duración de la monitorización depende de la indicación: la evaluación prequirúrgica de los sujetos epilépticos requiere un tiempo de monitorización significativamente mayor (media de 3,5 días) en comparación con la monitorización requerida para el diagnóstico y la clasificación (media de 2,3 días) (Alving & Beniczky, 2009).

Como se ha mencionado previamente, es posible realizar técnicas de provocación con el fin de desencadenar la aparición de un evento epiléptico durante la obtención del registro, entre ellas destacan (Jonas et al., 2011):

- Técnicas de provocación de rutina, como la hiperventilación o la estimulación fónica, deben considerarse fundamentales en el estudio de cualquier paciente monitorizado con video-electroencefalografía. Las crisis inducidas por hiperventilación no difieren en sus características clínicas ni en su severidad de las crisis espontáneas. Habitualmente los pacientes son sometidos a hiperventilación durante 6 minutos, entre 3 y 4 veces al día.
- Aunque la privación del sueño no ha demostrado aumentar el rendimiento diagnóstico del vEEG, se usa con frecuencia durante la obtención de los registros. Varios estudios basados en series de casos determinan que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de crisis que presentan los pacientes que pueden dormir normalmente y aquellos que permanecen despiertos toda la noche.
- La retirada de los fármacos antiepilépticos también es considerada, a efectos prácticos, una técnica de provocación. No obstante, varios estudios han demostrado que una rápida reducción de los niveles séricos de FAEs durante la monitorización aumenta claramente el riesgo de aparición de crisis focales y de una posible evolución de estas hacia crisis epilépticas generalizadas. Hasta la mitad de los pacientes que no han presentado nunca crisis generalizadas pueden presentar una como consecuencia de la retirada de la medicación. Por ello, la retirada de los fármacos antiepilépticos puede llevar a un incorrecto diagnóstico y clasificación de la epilepsia.

No existe ningún protocolo de retirada de FAEs con el fin de provocar un evento epiléptico. Los expertos, por su parte, abogan por una retirada gradual de los fármacos uno por uno, disminuyendo la dosis del fármaco entre un 25 y un 50% diariamente.

La retirada de los fármacos puede conducir a la aparición de un status epiléptico o a la aparición de múltiples crisis en un periodo de tiempo recortado (con posibles consecuencias como enfermedades cardiovasculares o psicosis postictal). Las benzodiacepinas y los barbitúricos deben de ser retirados con mayor precaución aún, dado el elevado riesgo de status epiléptico asociado.

- Otras técnicas de provocación menos empleadas se basan en el ejercicio físico, en el consumo de alcohol o en tareas que requieren concentración.

En cuanto a los efectos adversos que pudieran acontecer durante el estudio, es importante destacar que la monitorización video-electroencefalográfica intrahospitalaria supone el ambiente más seguro para el diagnóstico de eventos paroxísticos.

Los pacientes sometidos a monitorización durante 5 días presentarán en un 21% de los casos eventos adversos que requerirán de intervención médica. Los eventos adversos más comunes son las lesiones por caída, las fracturas por compresión vertebral, las complicaciones psiquiátricas como la psicosis postictal y especialmente frecuente es la aparición de un status epiléptico (se da en el 2% de los pacientes). Otros efectos adversos más graves como la muerte súbita e inexplicable del paciente epiléptico suceden muy raramente, con una incidencia estimada de 1,2 casos por cada 10.000 estudios.

Con el fin de minimizar la aparición de eventos adversos, las unidades de monitorización video-electroencefalográficas cuentan con un personal formado en la materia y experimentado en lidiar con crisis epilépticas. De igual modo, los muebles deben estar dispuestos con el objetivo de disminuir el riesgo de caídas y lesiones. Especialmente relevante dentro del plan de seguridad es la supervisión nocturna de los pacientes, puesto que la SUDEP ocurre con mucha mayor probabilidad durante la noche. Para garantizar una atención inminente al paciente con paro cardiorrespiratorio, todas las unidades cuentan de forma rutinaria con sistemas de alarmas de oximetría y con planes de contingencia para la realización de reanimaciones cardiopulmonares (Dobesberger et al., 2011).

Las indicaciones de la video-electroencefalografía son las siguientes:

- Diagnóstico diferencial: para pacientes con episodios paroxísticos recurrentes con un EEG interictal no concluyente, la video-electroencefalografía es la mejor, y muchas veces la única, manera de llegar a un diagnóstico definitivo. Las guías de la Asociación de Centros de Epilepsia recomiendan referir a los pacientes a un centro especializado para una monitorización vEEG si los episodios no se controlan en el periodo de un año con la medicación antiepiléptica o bien si se observa el fracaso del tratamiento con dos pautas distintas (Labiner et al., 2010).
- Clasificación del tipo de crisis: La presencia de auras sugiere la existencia de una epilepsia focal, ahora bien, hasta el 70% de los pacientes con epilepsia generalizada primaria interpretan algunos síntomas como auras, lo que lleva a una clasificación errónea. La re-clasificación de los pacientes referidos a

unidades de vEEG se observa hasta en el 20% de los casos. El impacto de una correcta clasificación de la epilepsia se observa en el posterior manejo terapéutico del paciente (Heo et al., 2008).

- Cuantificación de la frecuencia de crisis: especialmente útiles cuando el paciente no es consciente de la aparición de crisis. Se calcula que tan sólo el 26% de los pacientes epilépticos son conscientes de todas las crisis que presentan, a la vez que un 30% no son conscientes de ninguna (Eisenman, Attarian, Fessler, Vahle, & Gilliam, 2005).
- Planificación quirúrgica: útil para la localización del foco epiléptico en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente.

Técnicas de neuroimagen.

Para cuando se plantea el diagnóstico de farmacorresistencia, muy probablemente el paciente haya sido estudiado mediante técnicas de imagen como la Resonancia Magnética Nuclear. En muchos casos, se considera útil la repetición del estudio, especialmente si los estudios anteriores fueron no concluyentes.

Resonancia Magnética Nuclear – En algunos casos la RMN puede establecer el diagnóstico etiológico de la epilepsia, como son las neoplasias cerebrales o la encefalitis autoinmune, situaciones que requieren un tratamiento específico adicionalmente al tratamiento antiepiléptico.

No todos los hallazgos de la RMN son relevantes desde el punto de vista clínico, hallazgos casuales como son la atrofia generalizada, anomalías en la intensidad de la señal en la sustancia blanca u otros hallazgos inespecíficos no han demostrado ser responsables de epilepsia. Es por ello que siempre debemos de establecer una correlación entre los resultados de la prueba de neuroimagen y la semiología del paciente (García, 2016).

Técnicas de imagen molecular – En caso de que la RMN no muestre ninguna lesión que justifique la aparición de epilepsia, el foco epileptogénico puede ser definido por técnicas más sofisticadas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía de emisión de fotón único (SPECT).

El PET permite determinar el metabolismo cerebral de glucosa interictal gracias al uso de un radiotrazador conocido como FDG (18F-2-desoxiglucosa). Esta técnica, conocida como FDG-PET, permite obtener imágenes funcionales del SNC y ha demostrado ser especialmente eficaz en el diagnóstico de la epilepsia con esclerosis temporal mesial, dado el hipometabolismo de la zona afectada (Yıldırım Capraz et al., 2015).

El SPECT permite de igual forma la obtención de imágenes funcionales del SNC, pero en este caso se emplean radiotrazadores que permiten determinar alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional. La utilidad del SPECT en la epilepsia es debida a la capacidad para detectar un aumento del flujo sanguíneo cerebral durante la crisis epiléptica, permitiendo localizar la zona epileptógena, a esta modalidad se le conoce con el nombre de Ictal SPECT. El radiotrazador usado es el 99mTc-HMPAO o el 99mTc-bicistato, gracias a que presentan un primer paso cerebral, con una extracción máxima a los 30-60 segundos de su administración intravenosa. El principal inconveniente del

SPECT es su escasa disponibilidad, se trata de una técnica con múltiples limitaciones técnicas referentes a la administración del trazador (Sulc et al., 2014).

Diarios de crisis.

En algunos pacientes puede ser provechoso el anotar o registrar la aparición de crisis, así como otra información que consideren relevante como cambios dietéticos, la cantidad y la calidad del sueño, cambios en el ciclo menstrual, la toma de los fármacos anticonvulsivantes así como otros fármacos, etc. Estos diarios son eficaces a la hora de aumentar la adherencia al tratamiento, pero también permiten identificar posibles factores precipitantes (Haut, Hall, Masur, & Lipton, 2007).

OPCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA.

Actualmente existen múltiples alternativas terapéuticas para estos pacientes, algunas de ellas incluyen la administración de fármacos con propiedades antiepilépticas mientras que otras pretenden una modificación quirúrgica de la condición del paciente. Otros enfoques se basan en la estimulación cortical intra- o extracraneal o bien en realizar una serie de modificaciones dietéticas que disminuyen la actividad epileptógena del cerebro.

La única terapia con intención curativa de la que disponemos para estos pacientes es la cirugía resectiva, la cual ha demostrado especial eficacia en paciente con epilepsia parcial lesional (es decir, en la que existe algún defecto estructural que justifica la epilepsia). Otras posibilidades terapéuticas incluyen nuevos intentos de tratamiento con fármacos antiepilépticos, la estimulación del nervio vago, la estimulación cortical o la dieta cetogénica, no obstante, estas opciones se consideran más bien paliativas en lugar de curativas (Sharma et al., 2015).

Nuevos intentos terapéuticos con FAEs.

A pesar de que las probabilidades de éxito sean bajas, es posible llevar a cabo nuevos intentos de terapia farmacológica en pacientes que prefieran esta opción a las demás disponibles, así como cuando las comorbilidades las contraindiquen. En todo paciente que presenta una epilepsia farmacorresistente deben analizarse los regímenes terapéuticos administrados previamente con el fin de asegurar la correcta elección de los fármacos y de sus dosis de administración.

Como se mencionó previamente, los sucesivos intentos terapéuticos basados en FAEs presentan una probabilidad decreciente de inducir una remisión de la condición epiléptica del paciente. Se estima que entre un 4-6% de los pacientes con epilepsia refractaria podrían llegar a la remisión anualmente con la administración de regímenes de FAEs no empleados con anterioridad, no obstante, este beneficio no se mantiene a largo plazo en hasta 1 de cada 4 pacientes (S. K. Lee, 2014).

El empleo de fármacos antiepilépticos a pesar de una farmacorresistencia evidente estaría justificado en caso de que la voluntad del paciente sea continuar con una terapia medicamentosa o en pacientes que no se consideran buenos candidatos para la cirugía. El reclutamiento de los pacientes en ensayos clínicos que tratan de

demostrar la superioridad de nuevos FAEs frente a los disponibles es una opción a tener en cuenta en estos casos.

Nuevas generaciones de fármacos antiepilépticos – La retigabina, un fármaco antiepiléptico de tercera generación introducido en el año 2011, parece ser una opción razonable a tener presente en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Los ensayos clínicos han demostrado su elevada biodisponibilidad y su menor toxicidad en relación a otros fármacos novedosos como la eslicarbamacepina, el perampanel o la lacosamida (Large et al., 2012).

La retigabina tiene un mecanismo de acción único, consistente en la activación de los canales iónicos de potasio Kv7 (al actuar sobre sus subunidades KCNQ2-5), responsables de la “corriente M” (un tipo de corriente de potasio no inactivante que resulta determinante en el control de la excitabilidad de membrana al ser la responsable del control del potencial de membrana en reposo). Estos canales de potasio voltaje-dependientes por ello regulan el potencial de membrana, la excitabilidad axonal y la liberación de neurotransmisores en diferentes tipos funcionales de neuronas. Adicionalmente, algunos ensayos de experimentación animal describen un efecto modulador positivo de la retigabina sobre el receptor GABA-A (Orhan, Wuttke, Nies, Schwab, & Lerche, 2012).

A pesar de la escasa experiencia en el uso de este fármaco, los ensayos clínicos demuestran una superioridad en términos de eficacia en relación a otros fármacos como el ácido valproico o la lamotrigina en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Los efectos de la retigabina se observan a pesar del proceso de epileptogénesis conocido como kindling y también ha demostrado ser eficaz en el control de las descargas epileptiformes neuronales durante la terapia electroconvulsiva y de la epilepsia inducida por ácido kaínico en modelos animales (Friedman et al., 2015).

Otras intervenciones farmacológicas en la epilepsia refractaria

En la actualidad se están llevando a cabo múltiples investigaciones sobre los mecanismos de acción de fármacos conocidos y comercializados que pudieran tener un efecto beneficioso sobre una entidad como es la epilepsia (Sharma et al., 2015).

Verapamilo – El verapamilo es un calcioantagonista cuyo mecanismo de acción reside en su capacidad para bloquear los canales de calcio tipo-L, no obstante, también se ha demostrado su capacidad para inhibir la glucoproteína-P. La glucoproteína-P es una de las bombas de eflujo responsables del bombeo de fármacos desde el LCR hacia el torrente sanguíneo, de ahí que su inhibición por parte del verapamilo pueda ser útil en el tratamiento de la farmacorresistencia al aumentar los niveles de FAEs en el LCR.

Según lo mencionado anteriormente, la hipótesis de los transportadores justificaría la aparición de farmacorresistencia como consecuencia de la sobreexpresión de bombas de eflujo en la BHE y la subsiguiente disminución de la penetrancia de los FAEs en el sistema nervioso central. Los ensayos clínicos han demostrado que la combinación de carbamacepina y verapamilo conlleva una importante estabilización en el paciente con epilepsia refractaria, esto es, una clara disminución en la frecuencia y severidad de las crisis (Nicita et al., 2014).

Estatinas – La atorvastatina es un fármaco extensamente comercializado con fines hipolipemiantes, sin embargo, se ha observado la capacidad de este fármaco para inhibir la excitotoxicidad mediada por receptores NMDA en cultivos neuronales *in vitro*. El papel neuroprotector de las estatinas se fundamenta en la inhibición de la síntesis de isoprenoides que a su vez interfiere con la isoprenilación de GTPasas. Otros estudios sugieren la existencia de otro mecanismo antiexcitotóxico de las estatinas, esta vez en relación a la inhibición de receptores AMPA y receptores de ácido kaínico en el hipocampo. Por todo ello, se considera que las estatinas pudieran tener un cierto papel en el tratamiento de la epilepsia refractaria en combinación con anticonvulsivantes (J.-K. Lee, 2009).

NeuropéptidoY – El neuropéptidoY es un ácido peptídico compuesto por 36 aminoácidos que está extensamente distribuido por el sistema nervioso central y que juega un papel importante como neurotransmisor y neuromodulador. Se produce y libera por interneuronas gabaérgicas e inhibe la neurotransmisión glutamatérgica a nivel hipotalámico.

En la epilepsia asociada a esclerosis temporal mesial se observa una sobreexpresión de receptores para el neuropéptidoY con la consecuente inhibición tónica de la liberación de glutamato a nivel hipocampal, lo que resulta en la degeneración de las neuronas del cuerno de Ammon, con reorganización sináptica y sprouting dendrítico. Estos fenómenos se consideran responsables de la adquisición de farmacorresistencia en estos pacientes y actualmente se plantea el uso de antagonistas del neuropéptidoY para tratar las formas de epilepsia con ETM resistentes al tratamiento médico, no obstante, estas sustancias aún se encuentran bajo desarrollo (Decressac & Barker, 2012).

Adenosina – La adenosina es un anticonvulsivante endógeno que es considerado responsable de la finalización de la crisis epiléptica y del periodo refractario postcrítico. La adenosina es capaz de actuar a nivel del SNC a través de los purinoceptores P1A1. La unión de la adenosina a estos receptores conduce a una inhibición de la adenilato ciclasa, a una hiperpolarización de las neuronas consecuencia de un aumento de la permeabilidad de la membrana al potasio y adicionalmente, provoca un bloqueo de los canales de calcio tipo N (lo cual resulta en una disminución de la liberación de los neurotransmisores excitatorios). Tanto la adenosina como sus análogos han sido empleados para la supresión de las crisis incontrolables en modelos animales, sin embargo, los profundos efectos sistémicos han limitado su uso en humanos (Gouder N, Fritschy JM, 2003).

TRH y sus análogos – La hormona liberadora de tirotropinas (TRH) y sus análogos juegan un papel importante en el control y manejo de distintos tipos de síndromes epilépticos como el síndrome de West o el síndrome de Lennox-Gastaut. El mecanismo implicado parece estar en relación con la capacidad de la TRH para inhibir los canales iónicos de sodio presentes en las interneuronas gabaérgicas, lo que facilita la liberación del neurotransmisor GABA (Deng, Porter, Shin, & Lei, 2006).

Tetrahidrocannabinol - Los cannabinoides no tienen un papel claro en el tratamiento de la epilepsia. Algunas reseñas anecdóticas y estudios realizados en modelos animales

defienden el papel de los cannabinoides como anticonvulsivantes, mientras que en otros casos se han descrito efectos proconvulsivantes (García, 2016).

Los datos de los que se disponen sobre ensayos clínicos son muy limitados y se considera que no existe evidencia suficiente como para prescribir el uso de cannabinoides o de comendar el consumo de marihuana en pacientes con epilepsia.

No obstante, el uso de marihuana no es inusual en los pacientes con epilepsia, en estudios transversales basados en entrevistas telefónicas se recoge que un 21% de los pacientes epilépticos consumen habitualmente marihuana y, de estos, dos tercios refieren una mejoría clínica. Como factores predictores del consumo de marihuana se incluyen una epilepsia de larga duración, una frecuencia de crisis elevada (al menos una crisis al mes) y el uso ilícito de otras drogas recreativas (Koppel, Brust, Fife, & Koppel, 2014).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA

La cirugía de la epilepsia es una opción terapéutica relevante e infrautilizada en el paciente con epilepsia refractaria. Los procedimientos quirúrgicos oscilan desde la resección focal del área cortical epileptógena hasta la inhabilitación o aislamiento de la corteza de un hemisferio manifiestamente alterado (hemiesferectomía funcional, callostomía anterior, transección subpial múltiple). Las últimas técnicas mencionadas tienen un papel muy reducido en el tratamiento actual de la epilepsia, realizándose preferentemente en el niño. En términos generales, solo la resección completa del foco epileptógeno permitirá alcanzar una remisión de las crisis a largo plazo (Bash, 2015).

Resección cortical focal o topectomía.

La resección cortical parcial es una técnica a considerar en aquellos pacientes con una epilepsia farmacorresistente siempre y cuando la actividad neuronal aberrante emane de una región que pueda ser extirpada con un mínimo riesgo de disfuncionamiento cognitivo o neurológico.

La localización del foco epileptógeno, la patología subyacente y el tipo de crisis experimentadas por el paciente son todos factores determinantes a la hora de determinar si el paciente es candidato o no a cirugía y cuál es el resultado esperable. Los mejores candidatos son representados por aquellos pacientes que presentan lesiones detectadas mediante técnicas de imagen (como la RMN) que se consideran responsables de la aparición de crisis. Es por ello que la realización de técnicas de neuroimagen y la monitorización EEG cobran un papel tan relevante en la selección del paciente candidato a cirugía (Kerr et al., 2011).

La resección cortical focal es capaz de corregir tres grandes tipos de trastornos epilépticos:

- Pacientes con epilepsia asociada a esclerosis temporal mesial en los cuales se ha establecido una zona epileptogénica que comprenda la amígdala y el

hipocampo. En realidad, estos son los pacientes más comúnmente seleccionados como candidatos para la cirugía resectiva.

- Pacientes con epilepsia lesional (debida a patología estructural) focal, como es aquella asociada a tumores gliales de bajo grado, malformaciones cavernosas o malformaciones del desarrollo cortical que son considerados intratables desde el punto de vista médico o farmacológico. El resultado, no obstante, varía en función de la patología responsable de la epilepsia.
- Los pacientes con epilepsia parcial farmacorresistente con una RMN normal pueden ser así mismo buenos candidatos para la cirugía, si bien es cierto que pueden suponer un mayor desafío para el cirujano. En estos casos se puede recurrir a las técnicas de imagen molecular o a la monitorización electroencefalográfica intracraneal con el fin de establecer los límites del área responsable de la condición epiléptica del paciente.

No se consideran candidatos para la cirugía resectiva cortical aquellos pacientes con focos epileptógenos bilaterales o múltiples, pacientes con graves enfermedades médicas que asocian gran morbilidad o pacientes con epilepsia primariamente generalizada. Aquellos pacientes en los que el foco epileptógeno asiente sobre un área cortical funcional de especial relevancia tampoco son considerados candidatos apropiados para la resección cortical parcial (Bash, 2015).

Evaluación prequirúrgica

Los objetivos de la evaluación prequirúrgica son indentificar el foco epileptógeno, determinar la extensión del área cortical a resecar y evitar la morbilidad postquirúrgica (especialmente la lesión del córtex elocuente).

En términos globales, la potencial eficacia de la resección cortical parcial depende de la concordancia que se establece entre la clínica del paciente, las constataciones del registro electroencefalográfico y los hallazgos de las técnicas de imagen como la RMN. Las técnicas de imagen molecular o funcional, como el PET o el SPECT tendrían un papel relevante en la confirmación de lesiones halladas en la RMN de significación patológica dudosa, en pacientes con múltiples lesiones o en pacientes con una RMN normal. La evaluación neuropsicológica y las técnicas funcionales de localización son empleadas no sólo para establecer la localización del área a extirpar, sino que también nos permiten estimar la reserva funcional cognitiva del paciente en el hemisferio contralateral (O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, 1998).

En lo referente a la clínica del paciente, es esencial una revisión exhaustiva de la historia clínica del paciente así como una entrevista clínica detallada en relación a las manifestaciones clínicas de los episodios epilépticos y a otras posibles enfermedades que pudieran contraindicar la cirugía. Es especialmente importante detectar la existencia de múltiples o diferentes semiologías en relación con las crisis, lo que pudiera ser justificado por la existencia de múltiples focos epileptógenos. Es igualmente relevante establecer la existencia de otras comorbilidades, como la ansiedad o la depresión, muy comunes entre los sujetos con epilepsia refractaria y las cuales se han asociado a un peor pronóstico postquirúrgico.

La monitorización electroencefalográfica, bien ambulatoria o bien intrahospitalaria (vEEG), es esencial para confirmar el diagnóstico de epilepsia, para clasificar el tipo de epilepsia y así mismo para la localización del foco epileptógeno en pacientes con epilepsia parcial. Es especialmente útil el registro visual de los eventos paroxísticos en la localización del foco en función de la clínica asociada (Dobesberger et al., 2011).

En casos seleccionados, antes de la cirugía es necesaria una localización del foco epileptógeno con técnicas de monitorización EEG intracraneal o invasiva. La monitorización EEG intracraneal incluye una combinación de bandas de electrodos subdurales y electrodos profundos implantados estereotácticamente. La monitorización intracraneal se lleva a cabo cuando otras técnicas han fracasado a la hora de localizar el área responsable de la actividad epiléptica o cuando los distintos resultados obtenidos con distintas técnicas son discordantes. Aunque cada vez se recurre menos a la monitorización invasiva, sigue siendo una técnica útil a la cual se recurre con frecuencia en pacientes con focos epileptógenos bilaterales o en caso de ausencia de hallazgos patológicos en las técnicas de neuroimagen.

Todos los pacientes que se consideren candidatos para la cirugía resectiva deben someterse a una RMN de alta resolución, con secuencias que optimicen la visualización de la unión sustancia gris-sustancia blanca. La RMN debe incluir cortes coronales en secuencias potenciadas en T1 y T2 así como en secuencia FLAIR (la cual suprime la señal procedente del LCR). Para una máxima sensibilidad, se prefieren emplear campos magnéticos de 3 Teslas (Jack CR Jr, Rydberg CH, Krecke KN, 1996) (Ver imagen #8 en ANEXO).

Los equipos más sofisticados de RMN pueden aportar información cuantitativa que pudiera resultar conveniente de cara al pronóstico del paciente, de modo que La RMN puede cuantificar la pérdida de volumen hipocampal en pacientes con esclerosis temporal mesial. Cuando la pérdida de volumen hipocampal es muy llamativa y es unilateral, el pronóstico es excelente, no obstante, una pérdida de volumen bilateral asocia, por el contrario, la aparición de importantes efectos adversos de carácter cognitivo tras la resección.

La medición del metabolismo interictal de glucosa gracias al uso del FDG-PET es una técnica muy sensible en el diagnóstico de la esclerosis temporal mesial. El hipometabolismo unilateral de fluorodesoxiglucosa del lóbulo temporal se correlaciona fuertemente con el área cortical que actúa como foco de la epilepsia y predice una remisión de la condición epiléptica del paciente tras la cirugía. El FDG-PET también puede ser útil en pacientes con un foco epileptógeno extratemporal, como aquellos pacientes que presentan una displasia cortical o en cuyo estudio con RMN no se han detectado hallazgos de interés (O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, 1998).

El SPECT también es una herramienta más dentro del arsenal diagnóstico para la evaluación prequirúrgica del paciente. Con el fin de localizar la región cortical responsable de la aparición de crisis se realiza un SPECT durante el periodo ictal o crítico, con el fin de observar variaciones en el flujo sanguíneo cerebral regional en la zona afectada, con un claro hiperflujo y un aumento de la intensidad de la señal emitida por el radiotrazador. Los hallazgos observados con esta técnica también tienen

influencia para la colocación de los electrodos en caso de que se realice una monitorización electroencefalográfica invasiva.

Actualmente, y sólo en algunos centros, se dispone de sistemas de fusión de imagen que permiten la superposición de imágenes anatómicas o tomográficas obtenidas con la RMN e imágenes funcionales o metabólicas, obtenidas con el PET o el SPECT. Esta tecnología más sofisticada se emplea para la valoración prequirúrgica del paciente con una RMN normal o inconcluyente, en el paciente con múltiples anomalías en el registro EEG o en la RMN y en aquellos individuos con epilepsia farmacorresistente que son considerados candidatos para una reintervención quirúrgica (Sulc et al., 2014), (Ver Figura #9 en ANEXO)

En pacientes seleccionados es esencial delimitar el córtex elocuente responsable del lenguaje y del habla antes de ser sometidos a una resección cortical focal del lóbulo temporal o frontal con el fin de disminuir la morbilidad postoperatoria.

Para dicha evaluación disponemos de dos métodos: por un lado es posible realizar una delimitación de las áreas elocuentes de forma intraoperatoria gracias a la estimulación eléctrica cortical (siendo este el método estándar); por el otro lado es posible una valoración preoperatoria gracias al test de Wada, consistente en la administración intracarotídea de amobarbital, y a la RMN funcional.

El test de Wada es un procedimiento invasivo que ha sido empleado durante muchos años en los candidatos a cirugía cortical resectiva con el objetivo de determinar qué hemisferio se comporta como dominante para la función del lenguaje y evitar así una elevada morbilidad postquirúrgica. El amobarbital, o menos frecuentemente otro anestésico, provocan una disfunción transitoria del hemisferio ipsilateral, periodo durante el cual el clínico llevará a cabo una serie de test para comprobar la integridad de la memoria y el lenguaje. Esto es, el test de Wada permite el estudio independiente de ambos hemisferios. No obstante, la ausencia de una estandarización compromete el uso del test de Wada como herramienta predictiva (Kirsch et al., 2005).

La RMN funcional es una técnica de neuroimagen no invasiva que es capaz de localizar el área elocuente del lenguaje intrahemisféricamente, así como de lateralizar los procesos del lenguaje. La RMN funcional está sustituyendo progresivamente al test de Wada dado su carácter no invasivo (el test de Wada cursa con complicaciones como la infección, la disección carotídea o el infarto cerebral). Sin embargo, hay pacientes en los cuales los resultados de la RMN son inconcluyentes y es necesaria la realización del test de Wada (Loddenkemper, Morris, & Möddel, 2008).

Por último, no debemos olvidar que es esencial una evaluación neuropsicológica del paciente que permita detectar la presencia de déficits mnésicos o del aprendizaje (tanto verbal como no verbal) y que nos permita establecer un estado basal con el cual comparar al paciente tras la cirugía. En este punto es crítico incidir en las posibles consecuencias cognitivas resultado de la intervención quirúrgica.

Durante la evaluación neuropsicológica es posible detectar un bajo coeficiente intelectual, lo cual supone una contraindicación relativa para la resección cortical focal,

pues este hallazgo sugiere una patología más bien difusa y no localizada. De igual modo, un bajo CI se asocia a secuelas cognitivas más graves (Richardson et al., 2004).

Epilepsia temporal mesial

La epilepsia temporal mesial es el síndrome epiléptico quirúrgicamente remediable más frecuente en el adulto. Estos pacientes experimentan típicamente crisis parciales complejas, con o sin aura o convulsiones tónico-clónicas. El substrato patológico más frecuentemente asociado es la esclerosis temporal mesial.

Técnica -- El procedimiento quirúrgico más comúnmente empleado para la epilepsia temporal mesial es la resección de polo temporal anterior, junto con el hipocampo y la amígdala. Los márgenes de resección tienden a minimizarse a fin de evitar la lesión de las radiaciones ópticas y del córtex elocuente. La resección cortical puede ser adaptada a los hallazgos de la electrocorticografía intraoperatoria y al mapeo del lenguaje, pues las áreas elocuentes responsables del mismo son variables.

La amigdalohipocampectomía selectiva ha sido estudiada como una alternativa a la lobectomía temporal anterior. El control de la enfermedad parece ser inferior con el enfoque conservador, el cual no muestra diferencias estadísticamente significativas en relación a las secuelas cognitivas respecto a la lobectomía temporal anterior. Otros planteamientos mínimamente invasivos están actualmente siendo investigados, teniendo la radiocirugía un papel poco claro en el tratamiento de la epilepsia temporal mesial (Koppel et al., 2014).

Eficacia – los pacientes con epilepsia temporal mesial en los que se ha localizado el foco epileptógeno en el área concerniente al hipocampo y la amígdala son candidatos extremadamente buenos para la cirugía resectiva. De hecho, el resultado del tratamiento quirúrgico es claramente superior a la terapia farmacológica continua.

Gracias a la información aportada por múltiples estudios observacionales se han dilucidado aquellos factores predictivos de remisión completa de la enfermedad tras lobectomía temporal anterior. Entre ellos destacan (Radhakrishnan et al., 1998):

- Presencia de una lesión focal en la RMN.
- Presencia de esclerosis temporal mesial en el lóbulo que se considera responsable del síndrome.
- Presencia de anomalías en el PET localizadas en el lóbulo temporal (incluso con una RMN normal).
- Resultados concordantes entre el registro EEG ictal e interictal.
- Epilepsia de corta duración.

Postoperatoriamente, el principal factor predictor de control de la enfermedad es la ausencia de crisis durante el primer año tras la cirugía. La presencia de descargas epileptiformes interictales durante el primer año se asocia a un riesgo 3 veces mayor de recurrencia.

Los pacientes con epilepsia temporal mesial que presentan estudios con RMN que demuestran esclerosis hipocámpal y son sometidos a cirugía resectiva tienen un

pronóstico muy favorable, con un 75% de los pacientes alcanzando una remisión completa tras la cirugía hasta 10 años después de la misma y un 15% adicional de pacientes con crisis postoperatorias que alcanzan la remisión eventualmente. Estos resultados son equiparables a la cirugía realizada en aquellos pacientes con una RMN normal pero con un PET patológico (Elliott et al., 2013).

Epilepsia lesional

Los pacientes con una epilepsia parcial debida a lesiones focales requieren una evaluación integral para establecer la relación entre los hallazgos patológicos y el foco epileptógeno. Las entidades clínicas más comúnmente asociadas a la epilepsia farmacorresistente incluyen los tumores de bajo grado, los cavernomas y la displasia cortical focal.

Tumores primarios cerebrales – La incidencia de crisis epilépticas entre los pacientes con tumores primarios cerebrales depende del tipo de tumor y su grado, así como de su localización. Los tumores de bajo grado y crecimiento lento son los que usualmente se asocian a epilepsia crónica. Las neoplasias de bajo grado son la causa de hasta el 30% de las epilepsias parciales intratables. La convulsión es el primer síntoma en el 50% de los tumores astrogliales.

Esta descripción incluye a oligodendrogliomas, astrocitomas fibrilares, astrocitomas pilocíticos, gangliogliomas y al tumor neuroepitelial disembrionárico (DNET). Las características comunes de todos estos tumores en las técnicas de imagen incluyen un tamaño pequeño, una localización próxima a la corteza, bordes claramente definidos, ausencia o escaso edema periférico y ausencia de captación de contraste.

El pronóstico en los pacientes intervenidos quirúrgicamente como consecuencia de una epilepsia lesional asociada a un tumor cerebral primario es habitualmente muy bueno. La mayor parte de los individuos alcanza la remisión completa. El pronóstico, sin embargo, depende del tipo de resección, pues en algunos casos es requiere una escisión subtotal con el fin de evitar un grave déficit neurológico (por ejemplo, en caso de tumores localizados en la cisura rolándica). Los principales factores pronóstico identificados para una buena respuesta al tratamiento son la cirugía en una edad temprana y una duración breve de la epilepsia (Vannemreddy et al., 2013).

Malformaciones vasculares – Las malformaciones arteriovenosas y especialmente los cavernomas son la causa vascular más frecuente de epilepsia focal. Los angiomas y las telangiectasias, por su parte, se excluyen como lesiones causales de epilepsia y son más bien hallazgos fortuitos en la exploración del paciente.

La resección de estas malformaciones vasculares habitualmente conlleva la remisión completa de la epilepsia, observándose hasta en el 68% de los pacientes tras un periodo de seguimiento de 3 años. Los factores de buen pronóstico incluyen la localización mesiotemporal, un tamaño inferior a 1,5 cm y la ausencia de crisis secundariamente generalizadas.

Malformaciones del desarrollo cortical – Las malformaciones del desarrollo cortical son una etiología relevante dentro de la epilepsia refractaria. Dentro de estas

malformaciones, la displasia cortical focal es la lesión quirúrgicamente remediable más común.

No es infrecuente que una displasia cortical focal de localización extratemporal conlleve una importante dificultad en su localización. En estos casos, las técnicas de fusión de imagen como la FDG-PET/RMN o la monitorización EEG intracraneal juegan un papel determinante.

La cirugía ha demostrado ser menos efectiva en el tratamiento de la displasia cortical focal con respecto a otros tipos de epilepsia lesional. Las dificultades en la identificación del área epileptógena, la patología multilobar o la presencia de lesiones neocorticales son responsables de una menor índice de éxito terapéutico (Baumann et al., 2007).

Epilepsia focal farmacorresistente con RMN normal

El manejo quirúrgico de los pacientes con crisis de origen neocortical o extrahipocampal constituye un desafío dada la dificultad a la hora de establecer los límites físicos del área epileptógena que debe ser reseada. Así mismo, la resección del neocórtex implica una mayor morbilidad neurológica y cognitiva.

Las epilepsias focales extrahipocampales se presentan con una semiología muy variable y algunas manifestaciones clínicas pueden ser consecuencia de la propagación del fenómeno eléctrico epiléptico. En ocasiones las crisis pueden ser muy sutiles o breves, manifestándose como una desviación de la mirada con una inhibición o una agitación motora (Yıldırım Capraz et al., 2015).

Técnica -- Los procedimientos quirúrgicos empleados en los pacientes con epilepsia no lesional incluyen la topectomía (resección cortical con respeto de la sustancia blanca subyacente) y la resección cortical multilobar.

Localización del foco epileptógeno – Con el objetivo de localizar el foco neocortical y adaptar el área de resección para evitar la lesión de la corteza sana con frecuencia recurriremos a técnicas de neuroimagen funcional y a la monitorización EEG intracraneal o invasiva.

El rendimiento diagnóstico de las técnicas de imagen molecular varía en función de la patología subyacente al fenómeno epiléptico. Lo cierto es que independientemente del resultado de las pruebas metabólicas en estos pacientes es casi obligatoria la práctica de una monitorización EEG invasiva o estereoelectroencefalografía (SEEG).

Lo cierto es que a pesar de una evaluación prequirúrgica completa, incluyendo la SEEG, con relativa frecuencia los pacientes con epilepsia sin hallazgos patológicos son considerados como malos candidatos para la cirugía. Esta consideración se basa en la incapacidad para localizar el foco epileptógeno, por la presencia de focos múltiples o bien por la íntima relación del foco con el córtex funcional (Wellmer et al., 2012).

Eficacia -- A pesar de la correcta evaluación prequirúrgica los resultados obtenidos en estos pacientes son claramente inferiores a los obtenidos en el paciente con una epilepsia temporal mesial o bien con epilepsia lesional.

Tras la cirugía, basándonos en estudios retrospectivos unicéntrico podemos estimar los índices de remisión completa entre el 30 y el 40% de los pacientes intervenidos. A pesar de una remisión con una duración superior a un año, las recurrencias se observan hasta en el 33% de los pacientes. No obstante, la cirugía sí demuestra en estos pacientes una clara mejoría clínica en relación a su situación prequirúrgica o basal (Schwartz, Jeha, Tanner, Bingaman, & Sperling, 2006).

Complicaciones de la cirugía.

La morbilidad y la mortalidad asociadas con la resección del lóbulo temporal son bajas, con una morbilidad global estimada del 10,8% para las resecciones temporales anteriores llevadas a cabo entre 1988 y 2003 (McClelland, Guo, & Okuyemi, 2011).

Secuelas cognitivas – La cirugía de la epilepsia conlleva ciertos riesgos para la función cognitiva. La escisión del lóbulo temporal izquierdo puede conllevar un déficit de la memoria verbal, mientras que la memoria y el aprendizaje espaciales dependen preferentemente del lóbulo temporal derecho.

Los estudios observacionales prospectivos han detectado un deterioro cognitivo progresivo durante los dos años posteriores a la cirugía del lóbulo temporal izquierdo con posterior estabilización; mientras que la resección temporal anterior derecha conlleva a una mejoría inicial con respecto a la situación preoperatoria con posterior retorno a la situación basal. Los pacientes con habilidades cognitivas más desarrolladas presentan un mayor riesgo de deterioro funcional en comparación con aquellos que han obtenido puntuaciones más bajas en los scores de evaluación preoperatoria (Alpherts et al., 2004) (Alpherts et al., 2006).

En los niños se observa una recuperación más rápida y más completa de la función cognitiva perdida durante la intervención en comparación con los adultos, lo que refleja una mayor plasticidad cerebral. No obstante, independientemente de la edad del paciente, se plantea como esencial la rehabilitación cognitiva a fin de minimizar las posibles secuelas, demostrando esta intervención particular eficacia en el deterioro de la memoria verbal (Alpherts et al., 2006).

Defectos del campo visual – Otras secuelas neurológicas a tener en cuenta en la cirugía del lóbulo temporal son los déficits visuales, los cuales quedan restringidos habitualmente a uno de los cuadrantes superiores y habitualmente tan sólo son detectados a través de la realización de exámenes complementarios. La incidencia de cuadrantanopsia superior se estima en un 13%, siendo menos frecuente la cuadrantanopsia inferior (2%). Aunque la información es muy limitada y se trata de una técnica con escasa disponibilidad, el uso de la tractografía de las radiaciones ópticas gracias a la RMN intraoperatoria podría disminuir el riesgo de cuadrantanopsias (Pathak-Ray, Ray, Walters, & Hatfield, 2002)(Winston et al., 2014).

Secuelas psicológicas – Problemas psiquiátricos como la depresión o las dificultades en la integración psicosocial no son infrecuentes tras la cirugía de la epilepsia. Los factores de riesgo para la aparición de estos eventos incluyen los antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, escaso apoyo en el entorno familiar y ciertos tipos de personalidades premórbidas. Por ello, se recomienda una evaluación psiquiátrica en todo paciente durante la evaluación preoperatoria así como un asesoramiento psicosocial tras la cirugía (Kerr et al., 2011)

Otras secuelas – Otros déficits neurológicos (como la afasia, la parálisis de alguno de los nervios craneales o la hemiparesia) se dan con una frecuencia del 6% y son permanentes en tan sólo la mitad de los casos. La muerte asociada a la cirugía de la epilepsia es extremadamente rara (1/700).

Manejo clínico posterior.

Como ya se ha descrito previamente, el control de la epilepsia en el primer año tras la cirugía es el principal factor pronóstico favorable para predecir la remisión completa. Las remisiones a largo plazo también pueden alcanzarse a pesar de una recidiva postoperatoria, sin embargo, estas remisiones conllevan un pronóstico empobrecido en comparación con el grupo de pacientes que no sufren recaídas. También es posible que tras un largo periodo de tiempo sin actividad epiléptica se produzca una recidiva, pero estos pacientes extraordinariamente presentarán una epilepsia farmacorresistente (los pacientes que se comporten como tal suelen identificarse en los primeros meses tras la cirugía) (Bash, 2015).

A pesar de que existen múltiples razones para la supresión de la medicación (efectos adversos, interacciones farmacológicas, precio de la medicación y consideraciones relacionadas con la maternidad), en la práctica clínica habitual la mayor parte de los pacientes no se consideran candidatos para una retirada de su medicación habitual a no ser que permanezcan durante un periodo de tiempo igual o superior a un año sin crisis epilépticas. Los pacientes que presentan auras o actividad epiléptica en periodos intercríticos deben permanecer en tratamiento antiepiléptico continuo a no ser que permanezcan libres de crisis durante un periodo de tiempo superior a 2-5 años (Schmidt D, Baumgartner C, 2004).

El objetivo de la cirugía continúa siendo mantener al paciente libre de crisis, con o sin tratamiento médico de mantenimiento. Aunque retirar toda la medicación es poco probable, en la mayor parte de los pacientes se consigue reducir la terapia a un único fármaco anticonvulsivante. Si tras la retirada de la medicación el individuo presentara una recaída, la remisión se consigue en la práctica totalidad de casos con la reintroducción de la terapia médica (D.B. et al., 2007).

Otras técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la epilepsia.

Hemisferectomía – La hemisferectomía es un procedimiento neuroquirúrgico que consiste en la extracción o inhabilitación de un hemisferio cerebral. Se trata de una técnica quirúrgica empleada en la terapia de epilepsias farmacorresistentes en el contexto de síndromes hemisféricos difusos que asocian crisis epilépticas y déficits neurológicos focales dependientes de dicha lesión, como la encefalitis de Rasmussen,

el síndrome de Sturge-Weber, la hemimegalencefalia, las displasias corticales hemisféricas extensas o ciertas lesiones vasculares cerebrales perinatales asociadas a porencefalia y a hemiparesia congénita. Está únicamente reservada para casos extremos en que las crisis no hayan respondido a otras cirugías menos invasivas.

Existen dos variantes de hemisferectomía: la anatómica y la funcional. La hemisferectomía anatómica consiste en la resección completa del hemisferio afecto. Para evitar algunas de las graves complicaciones asociadas a la hemisferectomía anatómica, como la hemosiderosis superficial difusa, se desarrollaron técnicas alternativas como la hemisferectomía funcional o hemisferotomía, que se basa en la desconexión neural del hemisferio con preservación de su vasculatura (Neurología, 2009)

Debido a que la mayoría de los síndromes hemisféricos potencialmente tributarios de hemisferectomía se inician en la infancia con epilepsias catastróficas, la hemisferotomía suele practicarse a pacientes pediátricos, los cuales además presentan otras manifestaciones clínicas producto del extenso daño del hemisferio afectado, tales como déficits motores, hemianopsia y diferentes grados de alteraciones cognitivas, lingüísticas y del comportamiento (Lew, 2014).

Debido a que en los pacientes pediátricos el sistema nervioso central aún se encuentra en desarrollo, los déficits motores y/o alteraciones lingüísticas que pueden presentarse en el postoperatorio por lo general son leves, bien sobrellevados e incluso potencialmente recuperables, mientras que durante la edad adulta parecen ser mucho menos tolerables, tanto física como emocionalmente, especialmente cuando comprometen las funciones motoras y lingüísticas. En la última década se han publicado algunas series de casos que sugieren que la hemisferectomía podría ser tan efectiva en los adultos como en la edad pediátrica. Sin embargo, debido a la escasez de casos en cada una de ellas, los resultados aún no han sido concluyentes.

La hemisferectomía es una alternativa terapéutica de demostrada eficacia en los pacientes con epilepsia farmacorresistente y lesiones hemisféricas extensas, con una tasa de pacientes libre de crisis tras la intervención que varía desde el 75 al 100% dependiendo de las series. El resultado parece depender de la etiología de la lesión subyacente (Alcalá-Cerra, Paternina-Caicedo, Díaz-Becerra, & Gutiérrez-Paternina, 2013).

Callosotomía anterior -- La callosotomía se describe como un procedimiento quirúrgico paliativo, exclusivo de pacientes con epilepsias catastróficas que padecen caídas con una pérdida súbita de la conciencia y el tono muscular ("drop attacks"), con frecuentes lesiones y que no son candidatos para resección. La justificación racional de este procedimiento es evitar la rápida propagación de un foco eléctrico epileptogénico de un hemisferio a otro, mediante la desconexión del cuerpo caloso, impidiendo así la generalización de las descargas (Leonardo et al., 2011).

Los candidatos ideales para someterse a esta técnica son aquellos individuos con crisis tónicas, atónicas o tónico-clónicas generalizadas en lo que no es posible establecer un

foco epileptógeno reseccable o bien pacientes con una epilepsia multifocal con propagación a toda la corteza cerebral.

La callosotomía anterior, consiste en la sección del cuerpo calloso en sus dos tercios anteriores o hasta las tres cuartas partes anteriores. En pacientes donde los resultados no son adecuados se puede realizar la callosotomía completa la cual se realiza en un segundo tiempo quirúrgico, después de ajustar los medicamentos anticonvulsivantes, valorar la frecuencia y la intensidad de las crisis (Papo et al., n.d.).

Como se ha mencionado previamente, se trata de un procedimiento paliativo, pues el objetivo de una callosotomía no es liberar completamente de las crisis a un paciente, sino mejorar su capacidad y calidad de vida, con lo cual la callosotomía ayudaría a evitar nuevas lesiones y reducir el número de hospitalizaciones. Muy pocos pacientes tienen una abolición total de sus crisis después de una callosotomía (alrededor de 5 a 10%), pero un 60% presentan una mejoría significativa en la sintomatología. Es posible, aunque poco frecuente, que la callosotomía permita identificar el foco epileptógeno, y si este es reseccable, llevar a cabo la topectomía o resección cortical focal (Clarke et al., 2007).

Los efectos adversos de la callosotomía están bien descritos en la literatura científica e incluyen: complicaciones quirúrgicas, síndrome de desconexión, problemas de memoria, déficit neuropsicológico, déficit en el lenguaje, y déficit neurológico transitorio o permanente.

Transección subpial múltiple – Se trata de un procedimiento quirúrgico de desconexión que, más que impedir la propagación, dificulta la aparición de la descarga comicial, pues ataca la zona epileptógena en su origen.

Consiste en la práctica de numerosos cortes en la superficie cortical, paralelos entre sí, a intervalos de 5 milímetros y de 5 milímetros de profundidad, totalmente perpendiculares a la corteza cerebral, sin dañar los vasos piales y habitualmente bajo control electrocorticográfico. Esta técnica se basa en la organización columnar de la corteza cerebral y en la hipótesis de que para iniciarse una crisis se requiere un volumen crítico de neuronas adyacentes sincronizadas; al interrumpir las conexiones interneuronales horizontales, la corteza epileptógena se fragmenta en bloques menores que el hipotético volumen crítico. Al mantener las conexiones verticales con estructuras subcorticales, la función cortical es preservada.

Cuando se analizan conjuntamente los resultados, entre el 50-60% de los pacientes queda libre de crisis y un 20-30% más mejora de forma significativa. Los déficits neurológicos permanentes, que suelen ser leves y bien tolerados, se han descrito en un 10% de los pacientes y se deben a pequeñas hemorragias subpiales (Blount JP, Langburt W, Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, Weiss S, Snead OC, n.d.).

Electrotermocoagulación – Durante las décadas de 1970 a 1990 las técnicas de ablación estereotáctica sufrieron un importante desarrollo como alternativa a la cirugía resecciva. Sin embargo, los resultados obtenidos con éstas fueron claramente inferiores a la topectomía en el tratamiento de la esclerosis temporal mesial, razón por la cual estas técnicas fueron abandonadas. De entre ellas, la que tiene un mayor papel

en el tratamiento actual de la epilepsia farmacorresistente es la electrotermocoagulación.

La electrotermocoagulación es un procedimiento de destrucción selectiva de pequeñas áreas de tejido cerebral mediante el paso de una corriente eléctrica controlada a través de electrodos profundos implantados mediante electroencefalografía estereotáctica. Se trata de un procedimiento con fines principalmente paliativos que se emplea en aquellas situaciones en las que no es posible una resección quirúrgica del área epileptógena, o bien cuando el paciente prefiere esta alternativa a someterse a la cirugía.

El procedimiento es sencillo e indoloro (razón por la cual no requiere anestesia) y se realiza a través de los microelectrodos utilizados para la localización del foco epileptógeno. Con un sistema de generador de radiofrecuencia se crea una lesión de milímetros en el tejido cerebral que logra en algunos casos controlar o reducir la frecuencia de crisis.

Se han obtenido resultados favorables hasta en un 67% de los pacientes sometidos a este procedimiento durante el primer mes tras la intervención. Sin embargo, los beneficios clínicos desaparecieron entre los 4 y 12 meses en una parte significativa de los pacientes estudiados. Así, un 25% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad durante los dos meses posteriores a la termocoagulación de la zona anómala detectada mediante electroencefalografía, no obstante, al año de estudio tan sólo un 7% permanecían en regresión completa. Se observó una respuesta favorable (una disminución en la frecuencia de crisis comiciales en un porcentaje igual o superior al 50%) en un 67% de los pacientes a los 2 meses, al año de estudio, sin embargo, este beneficio persistía en un 41% (Bourdillon et al., 2017).

Aunque la razón permanece desconocida, los resultados son claramente mejores cuando el foco epileptógeno se encuentra en la el lóbulo occipital. De igual modo, la electrotermocoagulación también ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de los tumores neuroepiteliales disembrionarios (DNET) con respecto a otras patologías estructurales. Actualmente se están realizando múltiples estudios cuyo objetivo es ampliar las aplicaciones de esta técnica.

En la actualidad la electrotermocoagulación del foco epileptógeno se sigue considerando una medida paliativa en el control de la epilepsia, y es por ello considerada como una alternativa a la estimulación del nervio vago o a la estimulación cerebral profunda. Se trata de hecho, de aquella técnica quirúrgica que presenta una menor incidencia de efectos adversos (apareciendo un déficit neurológico transitorio en el 2,5% de los casos y persistente en tan sólo el 1,1% de los pacientes intervenidos). Esta baja incidencia de eventos adversos viene explicada por la posibilidad de realizar un mapeo funcional gracias a la estimulación profunda por los electrodos empleados para la localización estereotáctica de la zona epileptógena (Cui et al., 2015).

TERAPIAS DE ESTIMULACIÓN NERVIOSA

Terapia de Estimulación del Nervio Vago (terapia ENV)

Para aquellos pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento convencional con fármacos anticonvulsivos que no son considerados buenos candidatos a la cirugía la terapia de estimulación del nervio vago resulta una buena terapia alternativa.

La ENV fue testada por primera vez en el ser humano en 1988 y para 1996 se habían realizado cinco ensayos clínicos de larga escala. La estimulación del nervio vago se considera una terapia eficaz y segura en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, habiendo más de 60.000 pacientes alrededor del mundo que han sido sometidos a una cirugía de implantación del dispositivo (Choi et al., 2013).

Mecanismo de acción – Los mecanismos precisos a través de los cuales actúa la terapia ENV no se han descrito detalladamente. Se han propuesto para esta terapia mecanismos de acción en base a los estudios realizados sobre modelos tanto animales como humanos, que incluyen (Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, 2004):

- Desincronización de la actividad cortical hipersíncrona, dependiendo de la frecuencia de estimulación y de la intensidad de la corriente eléctrica.
- Inhibición de la actividad eléctrica de la corteza cerebral secundaria a la liberación de neurotransmisores inhibidores como la glicina o el GABA.
- Aumento de flujo sanguíneo cerebral regional en el tálamo, el sistema límbico y en múltiples regiones corticales.

En cualquier caso, la terapia ENV ha demostrado tener múltiples propiedades antiepilépticas, entre las que destacan la profilaxis frente a la aparición de nuevas crisis, la disminución de la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes con enfermedad crónica, la inhibición de procesos de epileptogénesis (o *kindling*) y finalmente la capacidad abortiva del proceso crítico o agudo (Woodbury DM, 1990).

Selección de pacientes – En general, la estimulación del nervio vago se considera una terapia válida en aquellos pacientes con epilepsia farmacorresistente que no se consideran candidatos a la cirugía, que se oponen a la cirugía como tratamiento de su enfermedad o en pacientes cuya epilepsia no experimentó una mejoría a pesar del tratamiento quirúrgico (Karciski & Schacter, 2015).

La FDA (US Food and drug Administration) ha aprobado la terapia ENV como un tratamiento adyuvante para adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con fármacos anticonvulsivantes. En Europa, la terapia ENV ha sido aprobada como tratamiento adyuvante, independientemente de la edad del paciente, tanto para el tratamiento de la epilepsia parcial (incluyéndose aquí la epilepsia parcial secundariamente generalizada) como de la epilepsia primariamente generalizada farmacorresistentes.

Varios estudios observacionales coinciden en que los beneficios de la terapia ENV se observan en una amplia gama de tipos de epilepsia. La efectividad de la terapia ENV no parece variar en función de la edad del paciente, la causa de la epilepsia, de la comorbilidad neurológica o de la localización del foco epileptógeno (Labar D, Murphy J, 1999).

Los factores predictores de la respuesta a la terapia de estimulación del nervio vago aún permanecen desconocidos, no obstante, algunos datos procedentes de estudios observacionales sugieren que, a pesar de la capacidad de la terapia ENV para suprimir la actividad epiléptica en cualquier región del córtex, las epilepsias con un foco en la corteza frontal responden mejor a este tratamiento que aquellas con un foco en la corteza temporal. Otros estudios defienden que un curso breve de la enfermedad es un factor de buen pronóstico de cara a la terapia ENV. En cualquier caso, se requieren más estudios a fin de dilucidar los factores pronóstico implicados en la respuesta a la terapia ENV (Burakgazi, 2011).

Selección del dispositivo – El dispositivo responsable de la estimulación del nervio vago es similar a un marcapasos y es alimentado igualmente a través de una batería. En la mayor parte de los casos, los cables responsables de la estimulación son emplazados quirúrgicamente alrededor del nervio vago izquierdo, en la vaina carotídea, y estos están conectados a un marcapasos programable a nivel infraclavicular con una localización subcutánea (Karciski & Schacter, 2015) (Ver Figura #10 en ANEXO).

El nervio vago derecho proporciona una mayor inervación a las aurículas cardíacas en relación al nervio vago izquierdo, de ahí que la colocación del dispositivo sea habitualmente izquierda con el propósito de evitar efectos adversos cardíacos. No obstante, en términos de eficacia, no existe diferencia en cuanto al lugar de emplazamiento del dispositivo.

La estimulación inicial habitual o de referencia consiste en la aplicación de un estímulo con una frecuencia de 30 Hz y una duración de 30 segundos cada 5 minutos. Los ajustes en la configuración se ajustan progresivamente en el tiempo con el objetivo de minimizar los efectos adversos y aumentar la eficacia. Los ajustes que aumentan la tolerabilidad consisten bien en disminuir la frecuencia del estímulo o bien en disminuir la duración del estímulo. Para aquellos pacientes que experimentan auras epilépticas es posible una estimulación a demanda gracias a un imán suplementario, esta estimulación a demanda puede interrumpir la crisis o bien disminuir su intensidad (Choi et al., 2013).

Modelos reactivos – En el año 2015, la FDA aprobó para su uso un modelo de terapia ENV que proporciona una estimulación reactiva al aumento de la frecuencia cardíaca. Esta estimulación reactiva ocurre concomitantemente a la estimulación intermitente automática que ofrecen estos dispositivos. Aún no existe suficiente evidencia de que los nuevos modelos de terapia ENV sean más eficaces que los anteriores.

Este nuevo modelo se fundamenta en el hecho de que hasta el 80% de los pacientes experimentan un aumento de la frecuencia cardíaca cuando ocurre la crisis epiléptica. De este modo, cuando el ritmo cardíaco sufre una aceleración, el modelo responde automáticamente mandando una señal programada al nervio vago. Esta respuesta se observa en todo aumento de frecuencia cardíaco, esté o no asociado a una crisis epiléptica. Se desconoce por el momento las repercusiones de la estimulación cerebral

en casos de taquicardia secundaria a fenómenos no epilépticos (Eggleston, Olin, & Fisher, 2014).

Este dispositivo es relativamente nuevo y los criterios de selección, al igual que los factores predictivos de respuesta terapéutica, no han sido establecidos aún. Se considera que este modelo de terapia ENV puede ser una opción en el tratamiento de aquellos pacientes que experimentan aceleraciones en el ritmo cardiaco como consecuencia de sus crisis epilépticas.

Otras tecnologías emergentes – Adicionalmente, varios dispositivos asociados a la estimulación del nervio vago se encuentran bajo desarrollo en la actualidad. Sin embargo, su eficacia aún no ha sido comprobada y se desconocen sus posibles indicaciones (Stefan et al., 2012).

- Sistemas no invasivos, que estimulan el nervio vago a través de la rama auricular a través de un estimulador similar a un audífono.
- Sistemas que combinan la estimulación del nervio vago y un registro de su actividad.
- Un sistema que permite una estimulación unidireccional (sólo aferente).

Contraindicaciones – Los trastornos de la conducción cardiaca son habitualmente considerados una contraindicación para la terapia ENV, dado el potencial de este dispositivo para empeorar estos trastornos a través de la conducción eferente del nervio vago (especialmente si el dispositivo se ha implantado en el lado derecho).

El Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una contraindicación relativa para la implantación de un dispositivo de estimulación del nervio vago, existiendo evidencia de que la estimulación de alta intensidad aumenta la frecuencia de apneas durante el sueño (Marzec M, Edwards J, Sagher O, 2003).

El imán presente en algunos modelos de dispositivo de estimulación del nervio vago es capaz de interactuar con las válvulas programables empleadas en el tratamiento de la hidrocefalia, de ahí que en estos pacientes sea esencial emplear dispositivos que carezcan de esta capacidad de interacción, esto es, sin imán (Tatum IV & Helmers, 2009).

Efectos adversos y complicaciones – Los efectos adversos con mayor frecuencia presentados durante la estimulación del nervio vago de alta frecuencia incluyen: ronquera (37%), odinofagia (11%), tos (7%), respiración superficial (6%), dolor muscular (6%), parestesias u hormigueo (6%) (Group., 1995).

De todos ellos, la ronquera es el único efecto adverso que ocurre con una frecuencia significativamente mayor con una estimulación de alta frecuencia en comparación con la estimulación de baja frecuencia.

Disminuir la amplitud del estímulo puede aliviar los síntomas y aumentar la tolerabilidad del tratamiento ENV permitiendo a su vez el uso de altas intensidades de estimulación. La disminución en la frecuencia de estimulación también es capaz de

atenuar los efectos adversos asociados a la estimulación del nervio vago (Liporace J, Hucko D, Morrow R, 2001).

Infección del sitio quirúrgico – La infección del compartimento que alberga el generador ENV, habitualmente por *Staphylococcus aureus*, es una complicación que se observa con una frecuencia comprendida entre el 2 y el 6% de los casos. El riesgo de infección es mayor en el niño que en el adulto. En estos casos se requiere la administración de antibióticos asociada a la explantación del dispositivo y/o la desbridación quirúrgica de la zona infectada (Elliott et al., 2011).

Bradycardia – Los estudios no han establecido ningún efecto relevante de una estimulación crónica del nervio vago sobre la función cardiorrespiratoria. No obstante, la bradicardia seguida de asistolia es un efecto que se ha observado en el test de conducción inicial, en el propio quirófano, hasta en el 0,1% de los pacientes. Sin embargo, los nuevos dispositivos permiten una programación con estímulos de intensidades más bajas (0,25 mA en comparación a los programas anteriores de 1 mA) lo que conduce a que actualmente la asistolia sea un problema mucho menos frecuente (Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, 1999).

Parálisis de las cuerdas vocales – La parálisis unilateral de cuerdas vocales ocurre en aproximadamente un 1% de los pacientes y se considera consecuencia de una lesión intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente. La mayor parte de los casos tienen un carácter transitorio (Elliott et al., 2011).

Broncoaspiración – Aquellos niños con un importante retraso en el desarrollo psicomotor y con alimentación asistida presentan un elevado riesgo de broncoaspiración. Este fenómeno se observa fundamentalmente si el niño está siendo alimentado en el momento en el cual se produce la estimulación del nervio vago. La inactivación del dispositivo gracias al imán suplementario permite el control de este efecto adverso (Schallert G, Foster J, Lindquist N, 1998).

Apneas del sueño – el SAHOS es una contraindicación relativa de la terapia ENV. La terapia ENV aumenta la frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño, no obstante, este fenómeno parece tener significación clínica tan sólo en el contexto de los pacientes que habían desarrollado previamente un SAHOS. En la mayor parte de los casos la disminución de la frecuencia de estimulación es suficiente para mejorar la clínica del paciente, en algunos casos se puede recurrir a la ventilación no invasiva aplicando presión positiva continua (CPAP). En caso de laringoespasma se recomienda el uso de toxina botulínica (Marzec M, Edwards J, Sagher O, 2003)(Kumar S, Sharafkhaneh A, Edmonds J, 2009).

Temas prácticos – En aquellos pacientes en los cuales se ha implantado un dispositivo de estimulación del nervio vago es importante tener una serie de consideraciones en relación a la incompatibilidad con pruebas de imagen como la RMN, el coste de la terapia y la duración de la batería.

En términos generales, la presencia de cualquier marcapasos implantado en el organismo es una contraindicación para la realización de una técnica de imagen como la RMN. No obstante, según las guías de fabricantes, una RMN puede ser segura

siempre y cuando opere con un flujo magnético inferior a 2 Teslas y el dispositivo de estimulación esté apagado (PhD, Frank G. Shellock; Jason Begnaud. BS; D. Michael Inman, 2007).

A medida que la batería del dispositivo se gasta es posible observar en algunos paciente un aumento de la frecuencia de crisis, en otros pacientes es posible detectar este evento por una menor percepción por parte de los mismos de una menor estimulación. Afortunadamente, es posible predecir el agotamiento de la batería con los nuevos modelos de ENV, permitiendo la sustitución de la batería antes de su depleción completa. Una razón que justifica el cambio de batería con anterioridad a su agotamiento es que un pequeño número de pacientes no alcanza la remisión o el control de su condición epiléptica después de un periodo de empeoramiento asociado al agotamiento de la batería (Vonck et al., 2005).

El coste inicial del implante del dispositivo de terapia ENV se estima entre 15.000 y 25.000 euros. Los estudios realizados de cara al impacto económico de la terapia ENV demuestran que este tratamiento reduce las visitas médicas, las hospitalizaciones y otros costes médicos asociados a las complicaciones de la epilepsia (Boon P, Vonck K, D'Have M, 1999).

Eficacia – En este apartado se debate la eficacia de la terapia ENV en función del tipo de crisis epilépticas y teniendo en cuenta la edad del paciente.

Epilepsia parcial – Estudios multicéntricos y randomizados demuestran que la terapia de alta intensidad consigue la remisión con mayor frecuencia que la estimulación de baja intensidad (24,5% en comparación con un 6,1%) (BenMenachem, E, & R, Ristanovic R, 1994).

Estos estudios, así mismo, sugieren que la eficacia de la terapia ENV aumenta a lo largo del tiempo, siendo la reducción media en el número de crisis mayor a los 12 meses que a los 3 meses desde el inicio del estudio. Hasta un 34% de los pacientes presentaban en estos estudios una disminución en el número de crisis superior al 50% a los 3 meses de seguimiento, mientras que a los 12 meses se observó dicho efecto terapéutico en el 45%. Si el seguimiento se extiende hasta los 5 años se observan porcentajes aún mayores, hasta un 64%, en referencia a una disminución mayor del 50% en el número de crisis (DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, 2000), (Siddiqui, Herial, & Ali, 2010).

Epilepsia generalizada – Múltiples estudios de series de casos realizados sugieren que la terapia ENV es igualmente efectiva en los síndromes epilépticos caracterizados por crisis primariamente generalizadas. Gran parte de la información de la que se dispone proviene de aquellos niños con un Síndrome de Lennox-Gastaut, ya que con frecuencia asocia farmacoresistencia y las opciones quirúrgicas son muy limitadas. De hecho, la terapia ENV es particularmente útil en este grupo de pacientes, llevando muy frecuentemente a una reducción del número de crisis superior al 50%, a una disminución en la duración de la crisis y a un menor número de fármacos necesarios para el control de las crisis (Labar D, Murphy J, 1999).

Otras entidades clínicas que cursan con epilepsia generalizada también han demostrado responder apropiadamente a la terapia ENV, incluyendo las encefalopatías epilépticas, el síndrome de Dravet, las crisis de ausencia atípicas y el complejo esclerosis tuberosa (Murphy., 1999).

Terapia ENV en el niño y el anciano – Varios estudios observacionales han determinado una eficacia estadísticamente equiparable entre la terapia VNS en el niño, el adolescente y el adulto, con casos de implantación del dispositivo en lactantes de hasta 11 meses. La experiencia de la terapia en el anciano es muy limitada. Los estudios demuestran una eficacia similar de la terapia ENV al comparar la respuesta en el adulto joven frente a individuos mayores de 50 años, no obstante, en este último grupo tan sólo 8 de los pacientes superaban los 60 años de edad (Murphy., 1999) (Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, 2000).

Terapia ENV en paciente previamente operados – La terapia de estimulación del nervio vago ha demostrado ser eficaz en pacientes con epilepsia refractaria que han sido intervenidos quirúrgicamente y a pesar de la cirugía no han alcanzado un control de su condición epiléptica. En términos generales, el pronóstico de los pacientes que se han sometido previamente a la cirugía es ligeramente peor en comparación a los pacientes no intervenidos con anterioridad. No obstante, en el caso de los pacientes en los que se ha realizado previamente una callostomía anterior, los resultados en términos de control de las crisis son más favorables en comparación con los pacientes no quirúrgicos (Amar AP, Apuzzo ML, 2004).

Impacto sobre la calidad de vida – La calidad de vida aumenta notablemente gracias a la terapia ENV tanto en niños como en adultos. Aunque esta mejoría se observa especialmente en aquellos pacientes con una importante reducción en el número de crisis, parece que la estimulación del nervio vago tiene un efecto sobre la calidad de vida independientemente del control de las crisis que pudiera estar relacionado con los efectos sobre el humor, el estado de alerta y otros factores. Al igual que la reducción en el número de crisis, la calidad de vida aumenta con el paso del tiempo (Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C, 2003).

La terapia de estimulación del nervio vago mejora el humor y tiene un efecto terapéutico sobre los trastornos afectivos como la depresión. A pesar de la capacidad de exacerbar las apneas del sueño, la terapia ENV disminuye la somnolencia diurna (especialmente con estimulación de baja intensidad). Los niños con autismo y con discapacidad intelectual experimentan una clara mejoría de cara al comportamiento gracias al tratamiento de su epilepsia a través de la terapia ENV. En el caso de los adultos, no parece que la terapia de estimulación del nervio vago influya sobre su comportamiento (Elger G, Hoppe C, Falkai P, 2000).

En la mayor parte de los casos, los pacientes con terapia ENV requieren un tratamiento médico continuo con fármacos antiepilépticos. No obstante, la terapia de estimulación permite la reducción de las dosis administradas o bien una reducción del número de fármacos necesarios para conseguir el control de las crisis, incluso hay pacientes que alcanzan una remisión completa de su epilepsia sin necesidad de fármacos

adicionalmente a la terapia ENV (Labar D, Murphy J, 1999)(Tatum WO, Johnson KD, Goff S, 2001).

Otras técnicas terapéuticas basadas en la estimulación nerviosa.

Estimulación cortical – La estimulación cortical reactiva es una opción válida de tratamiento en aquellos pacientes con epilepsia parcial y un foco epileptógeno bien delimitado.

Se trata de una técnica que ocupa un segundo plano, pues en estos pacientes se prefiere llevar a cabo la cirugía resectiva o topectomía pues ofrece una mayor eficacia en términos de disminución de la actividad comicial. Los candidatos que obtienen un mayor beneficio de esta técnica son aquellos pacientes con múltiples focos epileptógenos conocidos así como aquellos sujetos con un foco epileptógeno que implique el córtex elocuente (Fridley, Thomas, Navarro, & Yoshor, 2012).

Al igual que la terapia ENV, la estimulación cortical consigue un efecto mantenido a largo plazo, e incluso aumenta su eficacia con el paso del tiempo. Como efectos adversos destaca la hemorragia intracraneal, con una incidencia del 5%, la cual habitualmente es grave, si bien no se han observado secuelas neurológicas permanentes (Cohen-Gadol et al., 2003).

Otros dispositivos terapéuticos se encuentran bajo investigación, como pudieran ser:

- La estimulación cerebral profunda: los dispositivos de estimulación subcortical tienen como objetivos el núcleo talámico, el núcleo subtalámico, el núcleo caudado y el cerebelo. La estimulación en estas estructuras parece generar claros beneficios en pacientes con crisis parciales complejas y graves, sin embargo, no hay datos estadísticamente significativos hasta el momento, requiriéndose una mayor investigación en este campo (Fridley et al., 2012).
- Estimulación magnética transcraneal: la estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia ha demostrado disminuir la excitabilidad cortical. Los estudios experimentales no controlados sugieren que esta terapia podría reducir la frecuencia de crisis epilépticas (Chen R, Classen J, Gerloff C, 1997).
- Estimulación del nervio trigémino: la estimulación externa del nervio trigémino de baja frecuencia (120 Hz) puede resultar útil en el control de las crisis comiciales en pacientes con una epilepsia parcial farmacorresistente. La utilidad de este dispositivo aún permanece bajo investigación (DeGiorgio et al., 2013).

DIETA CETOGÉNICA Y OTRAS DIETAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE EPILÉPTICO

Al igual que en el caso de la terapia de estimulación del nervio vago, las terapias dietéticas son alternativas a tener presentes en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente si el paciente se muestra reacio a la cirugía o bien en caso de el propio paciente no sea considerado candidato a la cirugía (E. Kossoff, Nordli, & Eichler, 2016).

Dieta cetogénica.

Fundamentos – Existen artículos publicados que datan de la década de 1920 que defienden la eficacia de la dieta cetogénica en el manejo del paciente epiléptico. El mecanismo por el cual la dieta cetogénica elimina la actividad epiléptica en el cerebro es multifactorial.

La dieta cetogénica consiste en una dieta rica en grasas y pobre en carbohidratos, con un contenido adecuado de proteínas (1 gramo por kilogramo de peso). Habitualmente se inicia con un breve periodo de ayunas, lo que favorece cambios en el metabolismo como el aumento de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos, insulina, glucosa, glucagón y ácidos grasos libres en cuestión de horas tras el inicio de la dieta (Dustin & Stafstrom, 2016).

Se desconoce cuál de estos cambios metabólicos es primariamente responsable de la mejoría de la condición epiléptica del paciente. La dieta cetogénica se fundamenta en la teoría de que los cuerpos cetónicos (acetoacetato, beta-hidroxibutirato y acetona), creados a partir de ácidos grasos de cadena media y larga en el hígado, tienen propiedades anticonvulsivas.

No obstante, la importancia de la cetosis como principal responsable de la mejoría clínica del paciente se ve cuestionada actualmente. El aumento de la biogénesis mitocondrial, el incremento en la fosforilación oxidativa, la elevación de los niveles de GABA, la reducción de la excitabilidad neuronal y la estabilización de la unión sináptica son fenómenos que tienen lugar en el paciente con una dieta cetogénica. Mientras que todos estos cambios en el organismo pueden deberse a la cetosis, se han propuesto otros mecanismos responsables alternativos como la disminución de las fluctuaciones de glucosa, el aumento de la actividad de los canales de potasio-dependientes de ATP, la restricción calórica o el aumento de los niveles de aminoácidos en el cerebro. Es posible que varios de estos procesos inducidos por la dieta cetogénica sean de hecho responsables de la disminución de las crisis epilépticas y que cada uno tenga un impacto variable en función del tipo de epilepsia (Danial, Hartman, Stafstrom, & Thio, 2013).

Indicaciones – La dieta cetogénica es un tratamiento eficaz en el tratamiento de la epilepsia independientemente de la edad del paciente y del tipo de epilepsia (si bien es cierto que los resultados obtenidos en los pacientes con epilepsia generalizada son ligeramente superiores a los obtenidos en pacientes con epilepsia parcial).

Un meta-análisis de 19 estudios observacionales halló que después de 6 meses de inicio de la dieta, aproximadamente un 60% de los pacientes alcanzaron una reducción en el número de crisis epilépticas mayor del 50%; del total, un 30% alcanzó una disminución en el número de crisis mayor del 90% y el 22% la remisión completa. La dieta cetogénica se considera un tratamiento de la epilepsia farmacorresistente para el niño y el adolescente, con una escasa relevancia actualmente en el tratamiento del adulto, sin embargo, hay un número creciente de pruebas del beneficio que supondría la implementación de la dieta cetogénica en el adulto. En el adulto, actualmente se prefiere la implementación de la dieta de Atkins modificada (de la que se hablará más

adelante) dada su mejor tolerancia (Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, 2006), (Klein, Janousek, Barber, & Weissberger, 2010).

La mayor parte de los expertos coinciden en que la dieta cetogénica debe ser considerada en el tratamiento del niño con epilepsia refractaria tras el fracaso de dos o tres regímenes terapéuticos basados en fármacos antiepilépticos. No obstante, también están de acuerdo con el hecho de que esta terapia dietética debería ser considerada con anterioridad en caso de que el niño padezca una condición patológica que responda particularmente bien, aquí se incluyen (E. H. Kossoff et al., 2009):

- Espasmos infantiles.
- Síndrome de Doose o epilepsia mioclónico-atónica.
- Síndrome de Rett (en este caso en particular el uso de la dieta debe conllevar cierta precaución dada la elevada frecuencia de fallo de medro en estas pacientes).
- Complejo esclerosis tuberosa.
- Síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia.
- Déficit de GLUT-1
- Déficit de piruvato-deshidrogenasa
- Niños alimentados con un tubo de gastrostomía. Uno de los factores que limita la eficacia de la dieta cetogénica es su pobre adherencia, no obstante, esto no supone un problema en niños alimentados por una vía artificial y de hecho en los estudios observacionales prospectivos se ha demostrado un mayor beneficio de la dieta en este grupo concreto.

En cualquier caso, es importante comentar el hecho de que en los pacientes con una epilepsia focal refractaria es más probable alcanzar la remisión de la epilepsia con la cirugía de resección cortical focal que con el uso de la dieta cetogénica. Por ello, la dieta cetogénica en estos casos quedará relegada a un segundo plano, en caso de que el paciente sea muy joven o bien en caso de que la familia se muestre reacia a la cirugía (Stainman, Turner, Rubenstein, & Kossoff, 2007).

Contraindicaciones – La implementación de la dieta cetogénica o el propio ayuno pueden desencadenar una crisis catabólica en individuos con errores congénitos del metabolismo que afecten al transporte y oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. La dieta cetogénica, así mismo, puede exacerbar la porfiria intermitente aguda. En contraposición, los defectos que implican a la cadena respiratoria mitocondrial no suponen ningún tipo de contraindicación (H.-C. Kang, Lee, Kim, Lee, & Slama, 2007).

Las contraindicaciones absolutas de la terapia dietética cetogénica incluyen el déficit primario de carnitina, el déficit de carnitina palmitoiltransferasa I o II, el déficit de carnitina translocasa, las porfirias, los defectos de la oxidación de los ácidos grasos y el déficit del enzima piruvato carboxilasa. Todos aquellos pacientes con características clínicas que sugieran cualquiera de estos diagnósticos (cardiomiopatía, hipotonía, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria, etc.) deben ser evaluados con el fin de excluir estos diagnósticos antes de iniciar la dieta.

Las contraindicaciones relativas, por su parte, incluyen la incapacidad para asegurar un estado nutricional adecuado en el niño, las alergias o intolerancias alimentarias, preferencias dietéticas especiales (dieta vegana estricta, factores culturales o religiosos, etc.), escaso cumplimiento terapéutico y condiciones médicas que pudieran ser agravadas (cálculos renales, dislipemias, enfermedad hepática, estreñimiento o enfermedad por reflujo gastroesofágico) (E. H. Kossoff et al., 2009).

Implementación – Durante el tratamiento, la evolución del paciente debe ser supervisada por un dietético experto en la dieta cetogénica así como por un neurólogo. Dicha supervisión debe realizarse idealmente en un centro especializado en el tratamiento de la epilepsia. La respuesta clínica a la dieta cetogénica se observa precozmente, en cuestión de pocas semanas, estableciéndose la eficacia individual en un periodo de dos a tres meses (E. Kossoff et al., 2016).

Inicio – La dieta cetogénica tradicional se inicia en el medio hospitalario con un periodo de ayunas con una duración comprendida entre las 24 y las 48 horas. Posteriormente, la ingesta calórica diaria y el ratio o proporción de la dieta cetogénica son modificados gradualmente hasta que se alcanza el régimen definitivo que se mantendrá de forma ambulatoria (E. H. Kossoff et al., 2009).

Una de las razones más relevantes para llevar a cabo el ingreso hospitalario es el poder educar durante la estancia tanto al paciente como a sus cuidadores (en caso de necesitarlos). La mayor parte de los hospitales cuentan con lecturas e imparten clases sobre la terapia dietética durante el ingreso. En algunos casos, especialmente en el niño más pequeño, con el objetivo de mejorar la tolerancia la dieta puede iniciarse ambulatoriamente con la impartición de clases en un ambiente apropiado (Vaisleib, Buchhalter, & Zupanc, 2004).

La dieta cetogénica tradicional consiste en cuatro partes de grasa por cada parte de proteínas y carbohidratos (ratio 4:1), con una restricción de las calorías diarias totales (el consumo queda comprendido entre el 80 y el 90% de los valores recomendados para la edad). La modificación de la dieta hacia un ratio 3:1 conlleva una mejor tolerancia a la misma, pero el efecto terapéutico puede estar disminuido durante los primeros tres meses (Dustin & Stafstrom, 2016).

Rutinariamente todos los niños que inician esta dieta deben recibir un suplemento libre de hidratos de carbono de calcio y vitamina D. Adicionalmente, a fin de reducir el riesgo de cálculos renales, se administran suplementos de citrato potásico.

Mantenimiento – Una vez se ha iniciado el tratamiento basado en la dieta cetogénica, los pacientes deben ser evaluados cada tres meses durante el primer año de seguimiento. Las visitas pueden realizarse con mayor frecuencia (mensualmente) en aquellos individuos con un riesgo nutricional mayor. En cada visita se monitorizan el peso, la altura y la ingesta calórica (la cual debe ser modificada en caso de importantes pérdidas o ganancias ponderales). Así mismo, cada tres meses se recomienda la realización de estudios de laboratorio que incluyen un hemograma, un perfil metabólico, un perfil lipídico, la determinación de carnitina, la medición del calcio en orina y un elemental y sedimento.

Si se detectan anomalías durante la supervisión pueden administrarse suplementos de selenio, sal o carnitina. Algunos pacientes pueden requerir laxantes si desarrollan estreñimiento. Finalmente es posible modificar el ratio lípido-no lípido en caso de disminución de los cuerpos cetónicos en plasma o bien si existe una pérdida del control de las crisis (E. H. Kossoff et al., 2009).

Manejo de los fármacos antiepilépticos – La implementación de la dieta cetogénica no se ha asociado a alteraciones en las concentraciones de los fármacos antiepilépticos, de modo que no son necesarios ajustes en la dosis ni monitorizaciones adicionales. En la gestión del tratamiento farmacológico durante la terapia dietética debemos considerar los siguientes inconvenientes (Morrison, Pyzik, Hamdy, Hartman, & Kossoff, 2009):

- El uso concomitante de inhibidores de la anhidrasa carbónica (como el topiramato o la zonisamida) y de la dieta cetogénica no conlleva un riesgo aumentado de cálculos renales. No obstante, esta combinación conlleva un aumento del riesgo de acidosis metabólica (Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, 2002).
- El uso combinado de la dieta cetogénica y ácido valproico conlleva un riesgo aumentado de un déficit secundario de carnitina, también se han descrito casos de hepatotoxicidad con esta combinación (Lyczkowski, Pfeifer, Ghosh, & Thiele, 2005).

La mayor parte de los pacientes en terapia dietética permanecen en tratamiento médico continuo con al menos un fármaco antiepiléptico. Sin, embargo, en el 20% de los pacientes es posible suprimir la terapia medicamentosa gracias a una reducción gradual, la cual puede iniciarse desde el primer mes de iniciar la dieta cetogénica (E. H. Kossoff, Pyzik, McGrogan, & Rubenstein, 2004).

Duración e interrupción – No hay un máximo o un mínimo establecido en cuanto a la duración de la dieta cetogénica. Un 5% de los pacientes mantiene la dieta durante periodos superiores a los 6 años, habiendo casos en los que se ha descrito el uso de esta terapia durante más de 20 años.

La dieta cetogénica debe interrumpirse como consecuencia de su fracaso terapéutico si se ha mantenido por un periodo de al menos 3 meses. En aquellos pacientes que obtienen un beneficio de la dieta, se debe re-evaluar el valor de la misma al año y a los dos años de seguimiento, sobre todo en aquellos pacientes que consiguen una remisión completa, puesto que el 80% de los pacientes que alcanzan dicha remisión permanecen libres de crisis tras la suspensión de la dieta (E. H. Kossoff et al., 2008).

El impacto de la interrupción de la dieta cetogénica en aquellos pacientes que no han alcanzado la remisión pero que han experimentado una reducción del número de crisis en al menos un 50% es variable e impredecible. Los datos aportados por los estudios realizados muestran que aproximadamente la mitad de los niños mantienen el beneficio conseguido con la terapia dietética durante periodos de 3 a 6 años.

La supresión de la dieta se lleva a cabo de forma similar a la retirada de los medicamentos, con una deshabitación gradual a lo largo de dos o tres meses, durante

los cuales se reduce el consumo de grasas y aumenta el consumo de proteínas y carbohidratos. En caso de recurrencia de las crisis, el manejo del paciente se basa en reanudar la dieta cetogénica o bien en la administración de fármacos antiepilépticos (Marsh et al., 2006).

Efectos adversos – las terapias dietéticas de la epilepsia no son consideradas saludables y tampoco están libres de potenciales efectos adversos. Una sustancial proporción de los pacientes que obtienen beneficio de la terapia dietética en referencia al control de las crisis abandona precozmente el régimen dietético por su intolerancia. Afortunadamente, la mayor parte de los efectos adversos son predecibles, a veces prevenibles y rara vez por sí solos llevan a la interrupción.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen (H. C. Kang, Chung, Kim, & Kim, 2004):

- Los síntomas gastrointestinales como diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos o exacerbación del reflujo gastroesofágico son los más frecuentes, teniendo lugar en más del 50% de los pacientes. El manejo de estos efectos adversos es sintomático, con laxantes, inhibidores de la bomba de protones (o IBPs) y otras medidas farmacológicas (Bergqvist, Schall, Gallagher, Cnaan, & Stallings, 2005).
- A pesar de que las alteraciones en el perfil lipídico son frecuentes, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia son poco frecuentes y suelen mejorar espontáneamente sin requerir intervención alguna. Las consecuencias aterogénicas de la dieta son desconocidas, pero no parecen ser relevantes en el tratamiento de la epilepsia en el niño.
- Alteraciones analíticas como la hipoglucemia, la hiperuricemia, la hipoproteinemia, la hiponatremia o la hipomagnesemia son relativamente frecuentes pero son habitualmente leves. La acidosis metabólica puede ser grave en niños que reciben tratamiento con topiramato o zonisamida (Morrison et al., 2009).
- La mayor parte de los niños en tratamiento dietético presentan percentiles bajos de talla y peso, viéndose afectada con mayor intensidad la velocidad de crecimiento en aquellos niños con una cetosis marcada.
- A pesar de que es posible un déficit transitorio de carnitina durante los primeros meses, rara vez requiere tratamiento por la posterior estabilización espontánea de sus niveles.
- El riesgo de osteopenia, osteoporosis y de fracturas por fragilidad ósea está claramente aumentado, de ahí que sea esencial la administración de suplementos de calcio y vitamina D (aunque su papel profiláctico no ha quedado demostrado con claridad).
- Los cálculos renales aparecen en el 7% de los pacientes en tratamiento con la dieta cetogénica, aunque la administración de citrato potásico disminuye esta incidencia por debajo del 1% (H. C. Kang et al., 2004).
- La deficiencia de selenio se ha detectado hasta en el 20% de los pacientes, lo que conduciría a una miocardiopatía irreversible y a la muerte súbita.
- Pancreatitis, especialmente si se recibe tratamiento con ácido valproico (Lyczkowski et al., 2005).
- Anemia ferropénica.
- Diátesis hemorrágica leve.

Otras dietas alternativas.

Dieta con ácidos grasos de cadena media – En la dieta cetogénica clásica, la grasa procede de alimentos estándar que contienen ácidos grasos de cadena larga. En esta forma alternativa de dieta cetogénica, la grasa procede principalmente de triglicéridos de cadena media o MCTs administrados en forma de un aceite suplementario. Estos MCTs ofrecen un mayor rendimiento en la síntesis de cuerpos cetónicos, se absorben más eficientemente y viajan directamente hacia el hígado. Como resultado, la cantidad total de grasas ingeridas puede ser menor y se permite una mayor ingesta de proteínas y carbohidratos.

Los MCTs deben ser administrados con cada comida o incluso se puede llevar a cabo un hiperfraccionamiento de las dosis para mejorar la tolerancia. Los estudios realizados hasta el momento no encuentran diferencias en tolerancia entre la dieta cetogénica y la dieta con MTCs (Group., 1995).

Dieta de Atkins modificada – La dieta de Atkins modificada fue dieta diseñada como alternativa a la dieta cetogénica con el fin de permitir una ingesta más natural de proteínas, fluidos y calorías.

Esta dieta se implementa de forma ambulatoria sin necesidad de un periodo de ayuno. La ingesta de carbohidratos queda restringida a 10 gramos diarios (15 o 20 para adolescentes y adultos) y el consumo de grasas aumenta a expensas de disminuir el consumo de proteínas. Un suplemento líquido cetogénico en forma de batido puede ser empleado durante el primer mes para incrementar la cetosis. Los controles y los suplementos dietéticos permanecen intactos en relación a lo mencionado para la dieta cetogénica (E. H. Kossoff & Dorward, 2008).

Esta dieta menos restrictiva es la que se ofrece habitualmente al paciente adulto, también predomina en países con menos recursos económicos o dietéticos y es posible indicarla en niños mayores que se encuentran en mantenimiento con la dieta cetogénica y desean menos restricciones dietéticas.

La eficacia de esta dieta ha sido probada en más de 25 estudios, en general, se estima que el 45% de los sujetos experimentan una mejoría sustancial, con una reducción del número de crisis en al menos un 50%, y que el 25% de los individuos alcanzan una reducción en el número de crisis superior al 90%. En cualquier caso, los resultados demuestran ser mejores en el niño en relación al paciente adulto. Otros estudios comparan los resultados obtenidos entre la dieta de Atkins modificada y la dieta cetogénica concluyendo que a los 3 meses el control de las crisis es mayor en la dieta cetogénica, no obstante, a los 6 meses de seguimiento no se pudieron establecer diferencia estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (Carrette et al., 2008), (Chen & Kossoff, 2012).

Tratamiento con bajo índice glucémico – Una dieta aún menos restrictiva, la dieta con bajo índice glucémico restringe la ingesta de carbohidratos a 40 gramos por día, no restringe el consumo de líquidos o proteínas y la monitorización de la ingesta de calorías grasas no es tan relevante.

La dieta se inicia de forma ambulatoria sin periodo de ayunas. En esta dieta destaca el hecho de que tan sólo se permite el consumo de carbohidratos con un bajo índice glucémico (menor del 50%). Esta dieta consigue que el 32% de los pacientes presenten una reducción en el número de crisis al menos en un 50% (Muzykewicz et al., 2009).

CONCLUSIÓN

La epilepsia es una entidad clínica que afecta a más de 60 millones de personas en el mundo, y asocia una elevada morbimortalidad. Hasta un 30% de los pacientes epilépticos presentan lo que se denomina una epilepsia refractaria, con una pobre respuesta al tratamiento habitual, basado en el uso de fármacos.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de una epilepsia refractaria es la ausencia de respuesta al uso de un primer régimen de fármacos antiepilépticos, viéndose las posibilidades de responder a nuevos intentos reducidas drásticamente con cada nuevo fracaso.

La posibilidad de alcanzar la remisión completa con nuevos intentos terapéuticos basados en fármacos es de tan sólo un 3-6% de forma anual. Sin embargo, el uso de fármacos anticoliciales tiene un papel relevante como adyuvancia a otros posibles tratamientos.

De los tratamientos no farmacológicos, el único que tiene intención curativa, y tan sólo en casos seleccionados es la cirugía del SNC. Otras terapias tienen como objetivo el mejorar la calidad de vida del individuo al reducir la frecuencia de crisis, sin alcanzar la remisión completa. Esto es, son técnicas con fines paliativos.

En la actualidad, el tratamiento de la epilepsia es genérico y se basa en el control sintomático, siendo pocas las situaciones donde se realiza un tratamiento dirigido o etiológico. Las terapias que se encuentran en desarrollo no han modificado esta manera de abordar una entidad clínica tan compleja y tan variada desde el punto de vista etiológico como es la epilepsia.

ANEXO

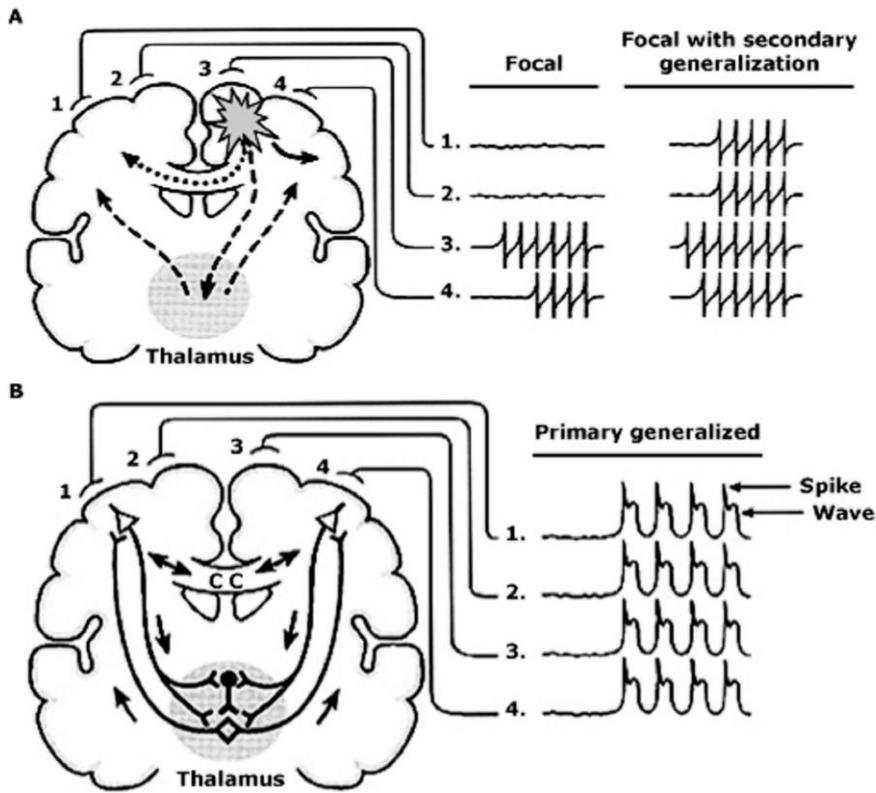


Figura #1: Cortes coronales del diencefalo, mostrando las diferencias entre las crisis epilépticas focales (secundariamente generalizadas o no) y las crisis primariamente generalizadas. Stafstrom CE. *An introduction to seizures and epilepsy: cellular mechanisms underlying classification and treatment*. 2004. P.6.

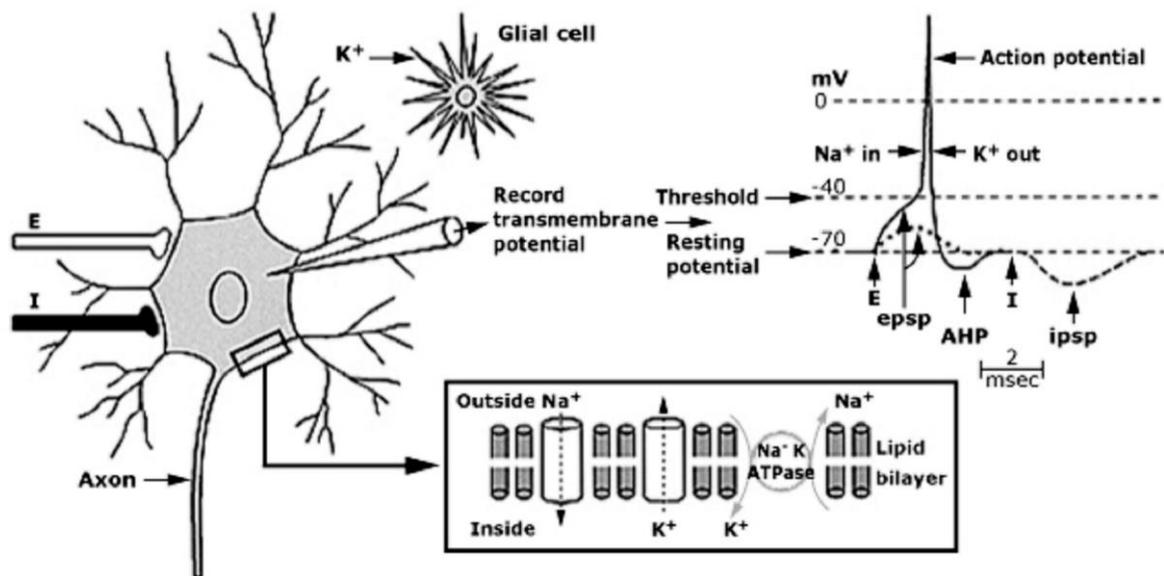


Figura #2: Imagen que representa el proceso fisiológico subyacente a la actividad eléctrica neuronal normal. Stafstrom CE. *An introduction to seizures and epilepsy: cellular mechanisms underlying classification and treatment*. 2004. p.11.

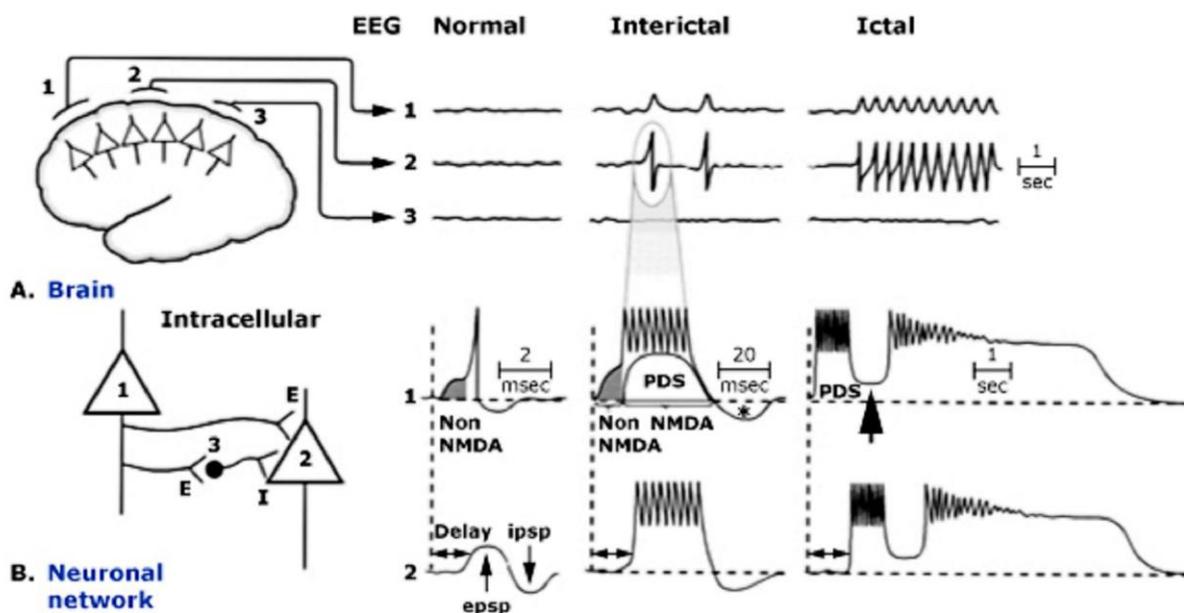


Figura #3: Imagen que muestra el patrón anormal de disparo neuronal en la epilepsia, con la transición del estado normal hacia la fase ictal, mostrándose la aparición de los PDSs. Stafstrom CE. *An introduction to seizures and epilepsy: cellular mechanisms underlying classification and treatment*. 2004. p.18.

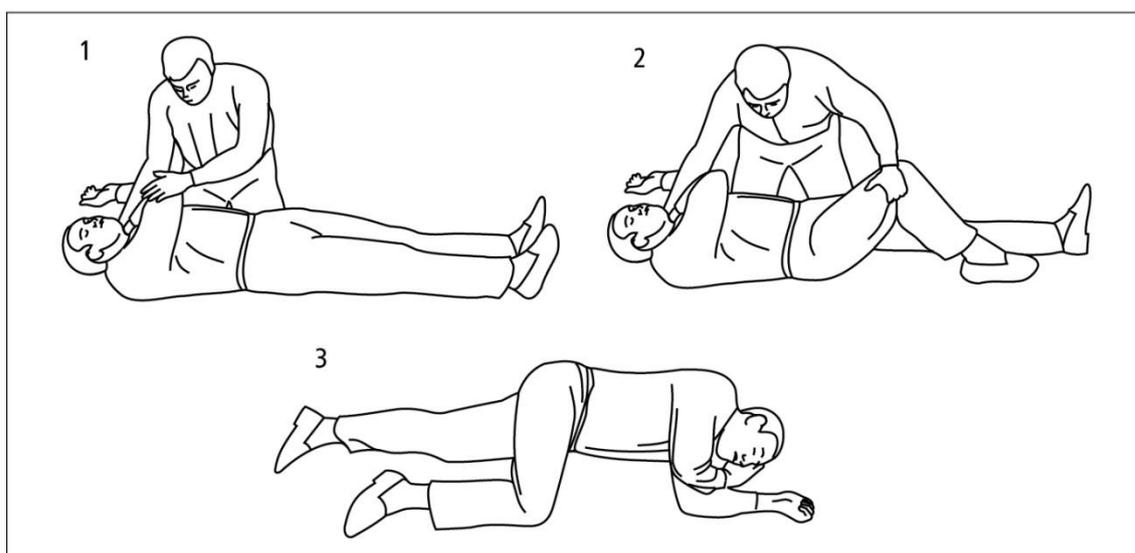


Figura #4: Imagen que muestra los pasos a seguir para la colocación del sujeto en decúbito lateral, posición adecuada para evitar la retropulsión de la lengua y la obstrucción de la vía aérea en el paciente inconsciente. *Manual MIBE. Primeros auxilios en traumatismos y otras situaciones de emergencia: pérdida de conciencia. Capítulo B34.III.23.2.*

Crisis de Ausencia	Crisis Tónico-clónicas	Crisis Mioclónicas	Crisis parciales (con o sin generalización secundaria)
Ácido valproico	Ácido valproico	Ácido valproico	Carbamacepina
Etosuximida	Lamotrigina	Levetiracetam	Oxcarbamacepina
Lamotrigina	Levetiracetam	Zonisamida	Levetiracetam
Zonisamida	Topiramato	Clonacepam	Ácido Valproico
Levetiracetam		Topiramato	Topiramato
Contraindicados: Carbamacepina y Oxcarbamacepina		Contraindicada la Lamotrigina (puede provocar exacerbaciones)	

Figura #5: La Tabla muestra los fármacos de elección según el tipo de crisis epilépticas que presente el paciente, así como las contraindicaciones. Modificado de: Steven Karceski, M., Paul Garcia, M., & Eichler, A. F. (2017). Initial treatment of epilepsy in adults. *UpToDate*, p. 27.

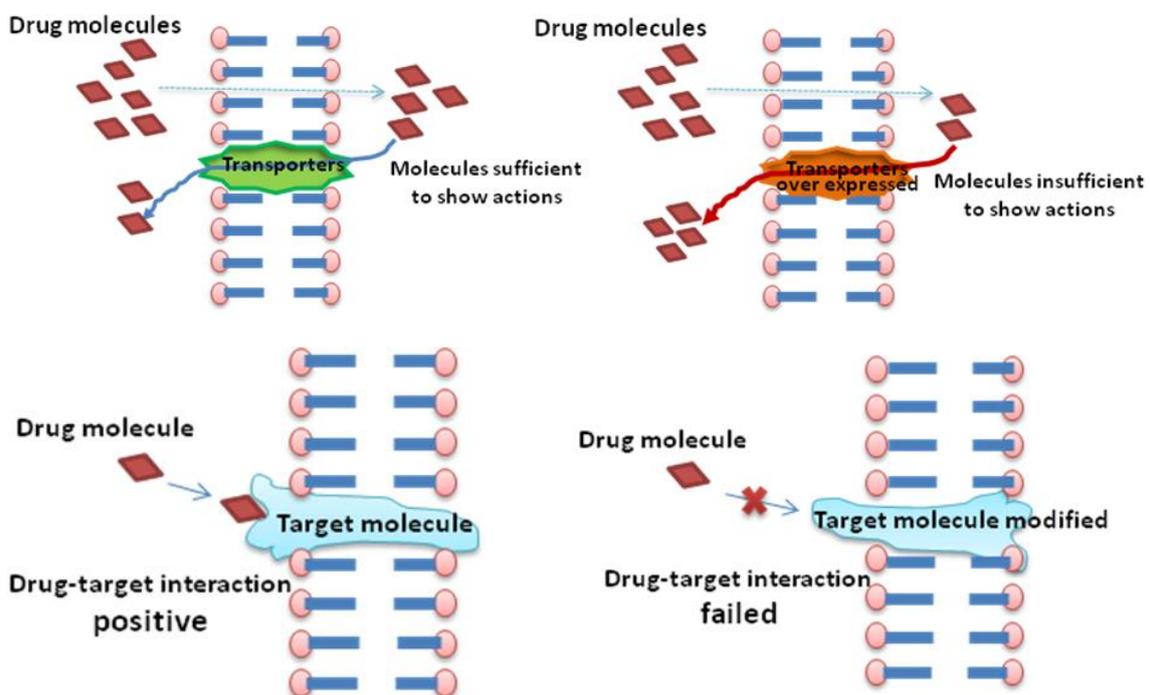


Figura #6: La imagen muestra los procesos moleculares que explicarían la presencia de farmacoresistencia en el paciente epiléptico según las hipótesis de los transportadores y de las dianas (figuras superiores e inferiores, respectivamente). Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A., & Rajput, S. K. (2015). *Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions*.p.3.

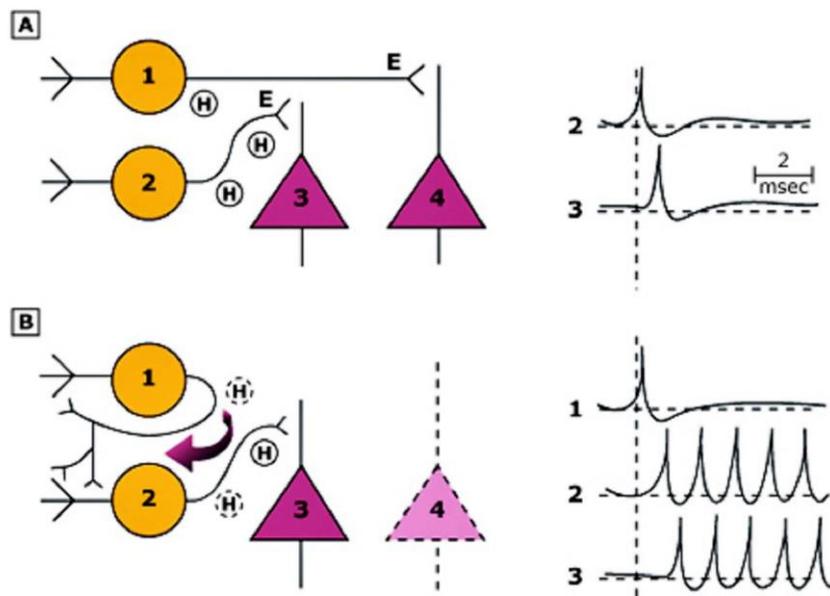


Figura #7: La imagen representa el proceso conocido como “sprouting” dendrítico, un proceso continuo que conlleva a la aparición de refractariedad en los individuos con epilepsia mesial temporal. La degeneración de las neuronas piramidales conlleva a la interacción entre las neuronas excitadoras encargadas de su estimulación, lo que favorece finalmente la hiperexcitabilidad de las neuronas piramidales restantes. *Stafstrom CE. An introduction to seizures and epilepsy: cellular mechanisms underlying classification and treatment. 2004. p.16.*



Figura #8: Imagen obtenida a través de una RMN, potenciada en T2. La flecha señala un hipocampo redondeado en el lado izquierdo, signo sigestivo de esclerosis mesial temporal. *Radhakrishnan et Al. (1998). Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. Neurology, 51(2), p. 465.*

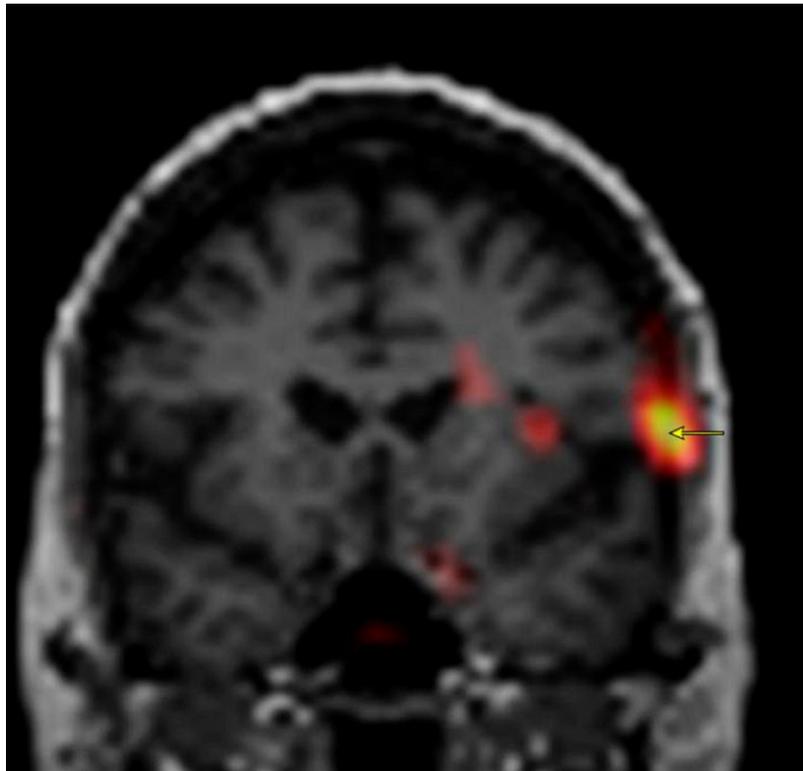


Figura #9: Imagen obtenida a través de una técnica de imagen de fusión (RMN-Ictal SPECT). La flecha amarilla señala en este caso la región anatómica responsable de la aparición de crisis epilépticas, y por ello la diana quirúrgica. *Sulc et Al. (2014). Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. Neurology, 82(11), p. 932.*

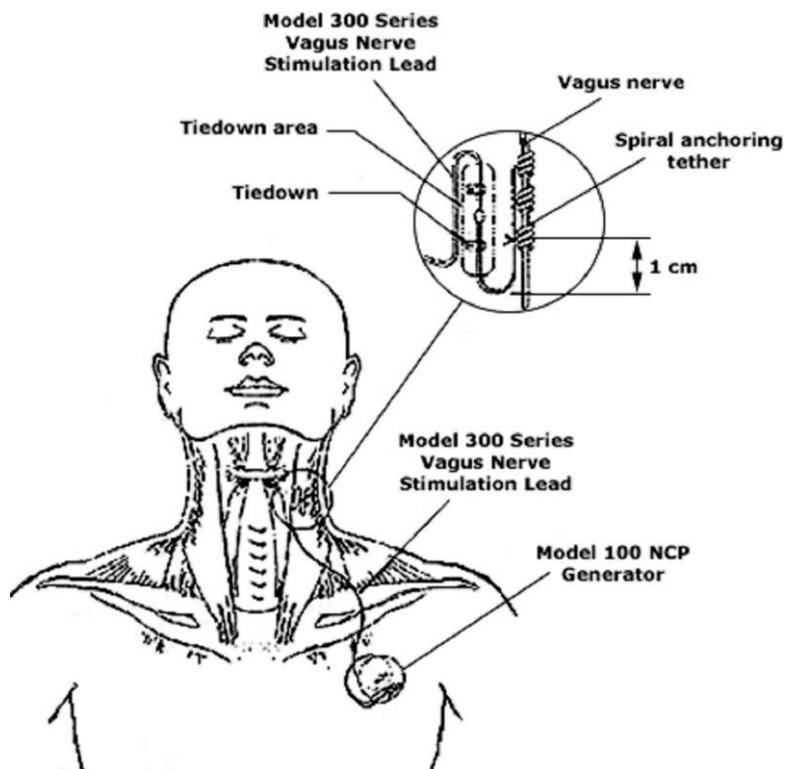


Figura #10: La imagen representa el dispositivo implantable empleado para llevar a cabo la estimulación del nervio vago. *Reproducido del Physician's Manual for the Model 100 NCP® Pulse Generator. Cyberonics.*

GLOSARIO

- ADT: Antidepresivos tricíclicos.
- aEEG: monitorización electroencefalográfica ambulatoria.
- AIT: Accidente isquémico transitorio.
- AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
- BHE: Barrera hematoencefálica
- CPAP: Ventilación no invasiva basada en la aplicación de presión positiva continua
- DNET: Tumor neuroepitelial disembrionárico
- EEG: Electroencefalograma
- ELI: Estímulo luminoso intermitente
- ENV: Terapia de estimulación del nervio vago.
- ETM: Esclerosis temporal mesial.
- FAE: Fármaco antiepiléptico
- FDA: "US Food and drug Administration"
- FDG: Fluoro-desoxi-glucosa
- FLAIR: Secuencia que suprime la señal procedente del líquido cefalorraquídeo en la técnica de RMN.
- GABA: Ácido gamma-amino-butírico
- ILAE: Liga internacional Contra la Epilepsia
- IRK: "inwardly rectifying potassium channels" o canales rectificadores de potasio.
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- PDS: "paroxysmal depolarization shift" o cambio paroxístico de despolarización.
- PET: Tomografía de emisión de positrones
- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.
- SEEG: Estereoelectroencefalografía.
- SNARE: Conjunto de proteínas que juegan un papel central en la fusión de membranas en la célula, y en particular en la exocitosis de las vesículas sinápticas en los terminales nerviosos, mediando la fusión de las vesículas con la membrana plasmática para la liberación de neurotransmisores en la transmisión sináptica.
- SNC: Sistema nervioso central.
- SPECT: Tomografía computerizada de emisión de fotón único.
- SUDEP: Muerte súbita e inexplicable en el paciente epiléptico.
- TAC: Tomografía axial computerizada.
- TRH: Hormona liberadora de tirotropinas
- vEEG: video-electroencefalografía
- ATP: Adenosina-trifosfato
- GLUT-1: Transportador de glucosa tipo 1
- IBP: Inhibidor de la bomba de protones.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcalá-Cerra, G., Paternina-Caicedo, Á., Díaz-Becerra, C., & Gutiérrez-Paternina, J. J. (2013). Control de las crisis epilépticas con la hemisferectomía cerebral en adultos: revisión sistemática y metaanálisis con datos de pacientes individuales. *Neurocirugía*, 24(4), 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2013.04.001>
- Alpherts, W. C. J., Vermeulen, J., Hendriks, M. P. H., Franken, M. L. O., van Rijen, P. C., da Silva, F. H. L., & van Veelen, C. W. M. (2004). Long-term effects of temporal lobectomy on intelligence. *Neurology*, 62(4), 607–611.
- Alpherts, W. C. J., Vermeulen, J., Van Rijen, P. C., Lopes Da Silva, F. H., & Van Veelen, C. W. M. (2006). Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery? A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology*, 67(4), 626–631. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230139.45304.eb>
- Alving, J., & Beniczky, S. (2009). Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: Findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure*, 18(7), 470–473. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.04.005>
- Amar AP, Apuzzo ML, L. C. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery*, 2004 Nov;55(5):1086-93.
- Avanzini, G., & Franceschetti, S. (2003). Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurology*, 2(1), 33–42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00265-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00265-5)
- Barker-Haliski, M., & White, H. S. (2015). Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(8), a022863. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022863>
- Bash, E. (2015). Surgical treatment of epilepsy in adults - Uptodate. *PhD Proposal*, 1, 1–26. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Baumann, C. R., Acciarri, N., Bertalanffy, H., Devinsky, O., Elger, C. E., Lo Russo, G., ... Siegel, A. M. (2007). Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: A study of 168 patients. *Epilepsia*, 48(3), 559–563. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00941.x>
- BenMenachem, E, M., & R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, 1994 May-Jun;35(3):616-26..
- Bergqvist, A. G. C., Schall, J. I., Gallagher, P. R., Cnaan, A., & Stallings, V. A. (2005). Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*, 46(11), 1810–1819. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x>
- Blount JP, Langburt W, Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, Weiss S, Snead OC, R. J. (n.d.). Multiple subpial transections in the treatment of pediatric epilepsy. *J Neurosurg. 2004 Feb;100(2 Suppl Pediatrics):118-24.*
- Boon P, Vonck K, D’Have M, et al. Costbenefit of vagus nerve stimulation for refractory

epilepsy. *Acta Neurol Belg*, 1999 Dec;99(4):275-80.

- Bourdillon, P., Isnard, J., Catenoix, H., Montavont, A., Rheims, S., Ryvlin, P., ... Gu??not, M. (2017). Stereo electroencephalography??guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. *Epilepsia*, 58(1), 85–93. <https://doi.org/10.1111/epi.13616>
- Brodie MJ, K. P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*, 2002 Apr 23;58(8 Suppl 5):S2-8.
- Burakgazi, Ahmet Z. * ; Burakgazi-Dalkilic, Evren[†]; Caputy, Anthony J.[‡]; Potolicchio, Samuel J. The correlation between vagus nerve stimulation efficacy and types of epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011 Aug;28(4):380-3. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182070812>
- Carrette, E., Vonck, K., de Herdt, V., Dewaele, I., Raedt, R., Goossens, L., ... Boon, P. (2008). A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(8), 797–803. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.05.003>
- Chadwick, D., & Marson, T. (2007). Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: Randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia*, 48(7), 1259–1263. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01086.x>
- Chen, W., & Kossoff, E. H. Long-Term Follow-Up of Children Treated With the Modified Atkins Diet. *Journal of Child Neurology*, 2012, 27(6), 754–758. <https://doi.org/10.1177/0883073812441062>
- Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by lowfrequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1997 May;48(5):1398-403.
- Choi, S. J., Hong, S. C., Seo, D.-W., Joo, E. Y., Cho, J. R., Hwang, K. J., ... Hong, S. B. (2013). Long-Term Outcome of Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy: A Longitudinal 4 year Follow-up Study in Korea. *Journal of Epilepsy Research*, 3(1), 16–20. <https://doi.org/10.14581/jer.13003>
- Clarke, D. F., Wheless, J. W., Chacon, M. M., Breier, J., Koenig, M. K., McManis, M., ... Baumgartner, J. E. (2007). Corpus callosotomy: A palliative therapeutic technique may help identify resectable epileptogenic foci. *Seizure*, 16(6), 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.004>
- Cohen-Gadol, A. A., Britton, J. W., Wetjen, N. M., Marsh, W. R., Meyer, F. B., & Raffel, C. (2003). Neurostimulation Therapy for Epilepsy: Current Modalities and Future Directions. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(2), 238–248. <https://doi.org/10.4065/78.2.238>
- Cui, Z. Q., Luan, G. M., Zhou, J., Zhai, F., Guan, Y. G., & Bao, M. (2015). Treatment of epilepsy with bipolar electro??coagulation: An analysis of cortical blood flow and histological change in temporal lobe. *Chinese Medical Journal*, 128(2), 210–215. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.149203>
- D.B., S., L., J., M., W., A., D., D., G., N., A., ... J., M. (2007). Discontinuation of Antiepileptic Drugs after Pediatric Epilepsy Surgery. *Pediatric Neurology*, 37(3), 200–202. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L47321059%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.004>

- Danial, N. N., Hartman, A. L., Stafstrom, C. E., & Thio, L. L. (2013). How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. *Journal of Child Neurology*, 28(8), 1027–1033. <https://doi.org/10.1177/0883073813487598>
- Decressac, M., & Barker, R. A. (2012). Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair. *Experimental Neurology*, 238(2), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.09.004>
- DeGiorgio, C. M., Soss, J., Cook, I. A., Markovic, D., Gornbein, J., Murray, D., ... Heck, C. N. (2013). Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*, 80(9), 786–791. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318285c11a>
- DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective longterm study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*, Sep;41(9):1195-200..
- Deng, P., Porter, J. E., Shin, H., & Lei, S. (2006). Thyrotropin-releasing hormone increases GABA release in rat hippocampus, 2, 497–511. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.118141>
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology*, 2004 Jun 22;62(12):2310-2.
- Dobesberger, J., Walsler, G., Unterberger, I., Seppi, K., Kuchukhidze, G., Larch, J., ... Trinka, E. (2011). Video-EEG monitoring: Safety and adverse events in 507 consecutive patients. *Epilepsia*, 52(3), 443–452. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02782.x>
- Dustin, S. M., & Stafstrom, C. E. (2016). Ketogenic Diet, but Not Polyunsaturated Fatty Acid Diet, Reduces Spontaneous Seizures in Juvenile Rats with Kainic Acid-induced Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.14581/jer.16001>
- Eggleston, K. S., Olin, B. D., & Fisher, R. S. (2014). Ictal tachycardia: The head-heart connection. *Seizure*, 23(7), 496–505. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.012>
- Eisenman, L. N., Attarian, H., Fessler, A. J., Vahle, V. J., & Gilliam, F. (2005). Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia*, 46(5), 664–668. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.58004.x>
- Elger G, Hoppe C, Falkai P, et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy*, 2000 Dec;42(2-3):203-10.
- Elliott, R. E., Bollo, R. J., Berliner, J. L., Silverberg, A., Carlson, C., Geller, E. B., ... Doyle, W. K. (2013). Anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy for mesial temporal sclerosis: predictors of long-term seizure control. *Journal of Neurosurgery*, 119(2), 261–272. <https://doi.org/10.3171/2013.4.JNS121829>
- Elliott, R. E., Morsi, A., Kalhorn, S. P., Marcus, J., Sellin, J., Kang, M., ... Doyle, W. K. (2011). Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy and Behavior*, 20(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.10.017>
- Faulkner, H. J., Arima, H., & Mohamed, A. (2012). Clinical Neurophysiology Latency to first interictal epileptiform discharge in epilepsy with outpatient ambulatory EEG. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1732–1735. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.023>
- Fridley, J., Thomas, J. G., Navarro, J. C., & Yoshor, D. (2012). Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgical Focus*, 32(3), E13.

<https://doi.org/10.3171/2012.1.FOCUS11334>

- Friedman, L. K., Slomko, A. M., Wongvavit, J. P., Naseer, Z., Hu, S., Wan, W. Y., & Ali, S. S. (2015). Efficacy of Retigabine on Acute Limbic Seizures in Adult Rats. *Journal of Epilepsy Research*, 5(2), 46–59. <https://doi.org/10.14581/jer.15010>
- Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C, et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy and Behavior*, 2003 Apr;4(2):185-91.
- Garcia, P. (2016). Evaluation and management of drug-resistant epilepsy - UpToDate Evaluation and management of drug-resistant epilepsy - UpToDate, 1–22.
- Garcia, P. (2017). Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503589> <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000473351.32413.7c>
- Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., ... Tomson, T. (2006). ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47(7), 1094–1120. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>
- Gouder N, Fritschy JM, D. B. (2003). Seizure Suppression by Adenosine A1 Receptor Activation in a mouse Model of Pharmacoresistant. *Epilepsy*, 44., 877–885.
- Group., T. V. N. S. S. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*, 1995 Feb;45(2):224-30..
- Guyton, A. C. (2016). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica* (13th ed.). Elsevier.
- Haider, H. A., & Moeller, J. (2016). Video and ambulatory EEG monitoring in the diagnosis of seizures and epilepsy - U ... Página 1 de 13 Video and ambulatory EEG monitoring in the diagnosis of seizures and epilepsy - U ... Página 2 de 13, 1–13.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., & Lipton, R. B. (2007). Seizure occurrence: Precipitants and prediction. *Neurology*, 69(20), 1905–1910. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278112.48285.84>
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: metaanalysis. *Journal of Child Neurology*, 2006 Mar;21(3):193-8..
- Heo, J. H., Kim, D. W., Lee, S. Y., Cho, J., Lee, S. K., & Nam, H. (2008). Reliability of semiology description. *Neurologist*, 14(1), 7–11. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181343cb4>
- Jack CR Jr, Rydberg CH, Krecke KN, et al. (1996). Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluidattenuated inversionrecovery versus spinecho MR imaging. *Radiology*, 199:367.
- Jonas, J., Vignal, J.-P., Baumann, C., Anxionnat, J.-F., Muresan, M., Vespignani, H., & Maillard, L. (2011). Effect of hyperventilation on seizure activation: potentiation by antiepileptic drug tapering. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(8), 928–930. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.200329>
- JV Murphy. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*, 134 (5), 563-566. 5 1999.

- Kang, H.-C., Lee, Y.-M., Kim, H. D., Lee, J. S., & Slama, A. (2007). Safe and Effective Use of the Ketogenic Diet in Children with Epilepsy and Mitochondrial Respiratory Chain Complex Defects. *Epilepsia*, *48*(1), 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00906.x>
- Kang, H. C., Chung, D. E., Kim, D. W., & Kim, H. D. (2004). Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*, *45*(9), 1116–1123. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x>
- Kanner, A. M. (2008). Common Errors Made in the Diagnosis and Treatment of Epilepsy, *1*(212), 364–378. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1079341>.
- Karceski, S., & Schacter, S. (2015). Vagus nerve stimulation therapy for the treatment of epilepsy. *UpToDate*, 1–22.
- Kerr, M. P., Mensah, S., Besag, F., De Toffol, B., Ettinger, A., Kanemoto, K., ... Wilson, S. J. (2011). International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, *52*(11), 2133–2138. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x>
- Kirsch, H. E., Walker, J. A., Winstanley, F. S., Hendrickson, R., Wong, S. T. C., Barbaro, N. M., ... Garcia, P. A. (2005). Limitations of Wada memory asymmetry as a predictor of outcomes after temporal lobectomy. *Neurology*, *65*(5), 676–680. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000174440.31387.65>
- Klein, P., Janousek, J., Barber, A., & Weissberger, R. (2010). Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *19*(4), 575–579. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.09.016>
- Koppel, B. S., Brust, J. C. M., Fife, T., & Koppel, B. S. (2014). Systematic review : Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders : Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology Systematic review : Efficacy and safety of medical marijuana in selected . <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>
- Kossoff, E. H., & Dorward, J. L. (2008). The modified Atkins diet. *Epilepsia*, *49*(SUPPL. 8), 37–41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x>
- Kossoff, E. H., Laux, L. C., Blackford, R., Morrison, P. F., Pyzik, P. L., Hamdy, R. M., ... Nordli, D. R. (2008). When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia*, *49*(2), 329–333. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01417.x>
- Kossoff, E. H., Pyzik, P. L., McGrogan, J. R., & Rubenstein, J. E. (2004). The impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy and Behavior*, *5*(4), 499–502. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.03.011>
- Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., ... Yim, G. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, *50*(2), 304–317. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x>
- Kossoff, E., Nordli, D., & Eichler, A. (2016). The ketogenic diet and other dietary therapies for the treatment of epilepsy. *Up To Date*, 1–21.
- Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2002 Oct;43(10):1168-71.

- Krumholz, A., Cole, A. J., Shinnar, S., French, J., Gronseth, G., Wiebe, S., & Cascino, G. D. (2015). Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, *85*(17), 1526–1527. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000473351.32413.7c>
- Kumar S, Sharafkhaneh A, Edmonds J, et al. (2009). Treatment of vnsinduced laryngospasm with botulinum toxin., *7267820*, 1808–1811.
- Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.*, *365*, 919–926. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>
- Labar D, Murphy J, T. E. Vagus nerve stimulation for medicationresistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. 1999 Apr 22;*52*(7):1510-2.
- Labiner, D. M., Bagic, A. I., Herman, S. T., Fountain, N. B., Walczak, T. S., & Gumnit, R. J. (2010). Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers-Revised 2010 guidelines. *Epilepsia*, *51*(11), 2322–2333. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02648.x>
- Large, C. H., Sokal, D. M., Nehlig, A., Gunthorpe, M. J., Sankar, R., Crean, C. S., ... White, H. S. (2012). The spectrum of anticonvulsant efficacy of retigabine (ezogabine) in animal models: Implications for clinical use. *Epilepsia*, *53*(3), 425–436. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03364.x>
- Lee, J.-K. (2009). NIH Public Access, *440*(3), 260–264. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.112>.Statin
- Lee, S. K. (2014). Treatment strategy for the patient with hippocampal sclerosis who failed to the first antiepileptic drug. *J Epilepsy Res*, *4*(1), 1–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977123>
- Leonardo, D., Borda, M., Nariño González, D., Carlos Acevedo González, J., Enrique, M., Calderón, B., & Guío, F. Z. (2011). Callosotomía en el tratamiento de epilepsia resistente, *52*(4), 431–439.
- Lew, S. M. (2014). Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Translational Pediatrics*, *3*(3), 208–217. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2014.04.01>
- Liporace J, Hucko D, Morrow R, et al. Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. *Neurology*, 2001 Sep 11;*57*(5):885-6 .
- Loddenkemper, T., Morris, H. H., & Möddel, G. (2008). Complications during the Wada test. *Epilepsy and Behavior*, *13*(3), 551–553. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.05.014>
- Löscher, W., & Potschka, H. (2005). Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRX*, *2*(1), 86–98. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.86>
- Luoni, C., Bisulli, F., Canevini, M. P., De Sarro, G., Fattore, C., Galimberti, C. A., ... Perucca, E. (2011). Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*, *52*(12), 2181–2191. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x>
- Lyczkowski, D. A., Pfeifer, H. H., Ghosh, S., & Thiele, E. A. (2005). Safety and tolerability of the

- ketogenic diet in pediatric epilepsy: Effects of valproate combination therapy. *Epilepsia*, 46(9), 1533–1538. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.22705.x>
- Marsh, E. B., Freeman, J. M., Kossoff, E. H., Vining, E. P. G., Rubenstein, J. E., Pyzik, P. L., & Hemingway, C. (2006). The outcome of children with intractable seizures: A 3- to 6-year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia*, 47(2), 425–430. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00439.x>
- Marzec M, Edwards J, Sagher O, et al. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*, 2003 Jul;44(7):930-5.
- McClelland, S. 3rd, Guo, H., & Okuyemi, K. S. (2011). Population-based analysis of morbidity and mortality following surgery for intractable temporal lobe epilepsy in the United States. *Archives of Neurology*, 68(6), 725–729. <https://doi.org/10.1001/archneuro.2011.7>
- Mccormick, D. A., & Contreras, D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:815-46.
- Mohanraj, R., Norrie, J., Stephen, L. J., Kelly, K., Hitiris, N., & Brodie, M. J. (2006). Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurology*, 5(6), 481–487. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70448-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70448-3)
- Morrison, P. F., Pyzik, P. L., Hamdy, R., Hartman, A. L., & Kossoff, E. H. (2009). The influence of concurrent anticonvulsants on the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 50(8), 1999–2001. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02053.x>
- Muzykewicz, D. A., Lyczkowski, D. A., Memon, N., Conant, K. D., Pfeifer, H. H., & Thiele, E. A. (2009). Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 50(5), 1118–1126. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x>
- Neurología, S. De. (2009). La hemisferectomía funcional también es eficaz en pacientes adultos con epilepsia catastrófica, 24(1), 9–14.
- Nicita, F., Spalice, A., Papetti, L., Nikanorova, M., Iannetti, P., & Parisi, P. (2014). Efficacy of verapamil as an adjunctive treatment in children with drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Seizure*, 23(1), 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.009>
- O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*, 1998 Feb;50(2):445-54.
- Orhan, G., Wuttke, T. V, Nies, A. T., Schwab, M., & Lerche, H. (2012). Retigabine/Ezogabine, a KCNQ/K_v7 channel opener: pharmacological and clinical data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(12), 1807–1816. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.706278>
- Papo, I., Quattrini, A., Paggi, A., Rychlicki, F., Ortenzi, A., Deipesce, M., & Provinciali, L. (n.d.). La callosotomía en el tratamiento de algunas formas de epilepsia : Resultados y problemas prácticos, 345–350.
- Pathak-Ray, V., Ray, A., Walters, R., & Hatfield, R. (2002). Detection of visual field defects in patients after anterior temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis—establishing eligibility to drive. *Eye*, 16(6), 744–748. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700152>
- Perucca, P., Carter, J., Vahle, V., & Gilliam, F. G. (2009). Adverse antiepileptic drug effects:

- Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*, 72(14), 1223–1229. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345667.45642.61>
- PhD, Frank G. Shellock; Jason Begnaud. BS; D. Michael Inman, M. (2007). Vagus Nerve Stimulation Therapy System: In Vitro Evaluation of Magnetic Resonance Imaging-Related Heating and Function at 1.5 and 3 Tesla. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 10(1), 76–77. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2007.00090.x>
- Pitkänen, A., & Lukasiuk, K. (2009). Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 14(1 SUPPL. 1), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.023>
- Pitkänen A, S. T. (2002). Is epilepsy a progressive disease? Prospects for new therapeutic approaches in temporal lobe epilepsy. *Lancet Neurol*, 1(1), 73–81.
- Radhakrishnan, K., So, E. L., Silbert, P. L., Jack Jr., C. R., Cascino, G. D., Sharbrough, F. W., & O'Brien, P. C. (1998). Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology*, 51(2), 465–471.
- Remy, S., & Beck, H. (2006). Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*, 129(1), 18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>
- Richardson, M. P., Strange, B. A., Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Dolan, R. J. (2004). Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, 127(11), 2419–2426. <https://doi.org/10.1093/brain/awh293>
- Schallert G, Foster J, Lindquist N, M. J. Chronic stimulation of the left vagal nerve in children: effect on swallowing. *Epilepsia*, 1998 Oct;39(10):1113-4.
- Schmidt D, Baumgartner C, L. W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizurefree patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia*, 2004 Feb;45(2):179-86..
- Schomer, D. L. (2006). Ambulatory EEG Telemetry : How Good Is It ?, 23(4), 294–305.
- Schwartz, T. H., Jeha, L., Tanner, A., Bingaman, W., & Sperling, M. R. (2006). Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 47(3), 567–573. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00469.x>
- Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A., & Rajput, S. K. (2015). Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *J Epilepsy Res.*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.14581/jer.15001>
- Siddiqui, F., Herial, N. A., & Ali, I. I. (2010). Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3years. *Epilepsy and Behavior*, 18(3), 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.008>
- Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology*, 2000 Mar 14;54(5):1179-82.
- Stafstrom, C. E., Rho, J. M., Editor, S., Pedley, T. A., Editor, D., & Eichler, A. F. (2013). Pathophysiology of seizures and epilepsy Pathophysiology of seizures and epilepsy, 1–21.
- Stainman, R. S., Turner, Z., Rubenstein, J. E., & Kossoff, E. H. (2007). Decreased relative efficacy

- of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure*, 16(7), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.010>
- Stefan, H., Kreiselmeyer, G., Kerling, F., Kurzbuch, K., Rauch, C., Heers, M., ... Hopfengärtner, R. (2012). Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmaco-resistant epilepsies: A proof of concept trial. *Epilepsia*, 53(7), 115–118. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03492.x>
- Steven Karceski, M., Paul Garcia, M., & Eichler, A. F. (2017). Initial treatment of epilepsy in adults. *UpToDate*, 1–31.
- Sulc, V., Stykel, S., Hanson, D. P., Brinkmann, B. H., Jones, D. T., Holmes, D. R., ... Worrell, G. A. (2014). Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. *Neurology*, 82(11), 932–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000209>
- Tatum IV, W. O., & Helmers, S. L. (2009). Vagus nerve stimulation and magnet use: Optimizing benefits. *Epilepsy and Behavior*, 15(3), 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.04.002>
- Tatum WO, Johnson KD, Goff S, et al. Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology*, 2001 Feb 27;56(4):561-3..
- Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology*, 1999 Apr 12;52(6):1267-9.
- Tian, G.-F., Azmi, H., Takano, T., Xu, Q., Peng, W., Lin, J., ... Nedergaard, M. (2005). An astrocytic basis of epilepsy. *Nature Medicine*, 11(9), 973–981. <https://doi.org/10.1038/nm1277>
- Vaisleib, I. I., Buchhalter, J. R., & Zupanc, M. L. (2004). Ketogenic diet: Outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatric Neurology*, 31(3), 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.007>
- Vannemreddy, P. S. S. V., Kanner, A. M., Smith, M. C., Rossi, M., Wallace, D., Vannemreddy, S. N. K., & Byrne, R. W. (2013). Chronic epilepsy due to low grade temporal lobe tumors and due to hippocampal sclerosis: Do they differ in post-surgical outcome? *Journal of Neuro-Oncology*, 115(2), 225–231. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1217-0>
- Vonck, K., Dedeurwaerdere, S., De Groote, L., Thadani, V., Claeys, P., Gossiaux, F., ... Boon, P. (2005). Generator replacement in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Seizure*, 14(2), 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.11.001>
- Wan, P. A. K. EARLY IDENTIFICATION OF REFRACTORY EPILEPSY. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
- Wellmer, J., Von Der Groeben, F., Klarmann, U., Weber, C., Elger, C. E., Urbach, H., ... Von Lehe, M. (2012). Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia*, 53(8), 1322–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03545.x>
- Winston, G. P., Daga, P., White, M. J., Micallef, C., Miserocchi, A., Mancini, L., ... McEvoy, A. W. (2014). Preventing visual field deficits from neurosurgery. *Neurology*, 83(7), 604–611. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000685>
- Woodbury DM, W. J. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats.

Epilepsia, 1990;31 Suppl 2:S7-19.

Worrell, G. A., Lagerlund, T. D., & Buchhalter, J. R. (2002). Role and limitations of routine and ambulatory scalp electroencephalography in diagnosing and managing seizures. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(9), 991–8. <https://doi.org/10.4065/77.9.991>

Yıldırım Capraz, I., Kurt, G., Akdemir, Ö., Hirfanoglu, T., Oner, Y., Sengezer, T., ... Bilir, E. (2015). Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 29, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.015>

Yogarajah, M., Powell, H. W. R., Heaney, D., Smith, S. J. M., Duncan, J. S., & Sisodiya, S. M. (2009). Long term monitoring in refractory epilepsy: the Gowers Unit experience. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(3), 305–310. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.144634>

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos al Dr. Carlos Manuel Martínez Campa, por proponer un tema tan interesante como este, que llamó mi atención desde el primer momento. También por su ayuda, su paciencia y por su preocupación cuando se han dado situaciones complicadas.