Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Héctor Waisburg

Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Entrevistas a Expertos

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Héctor Waisburg, seleccionada por el laboratorio Casasco. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, adecuación y aplicación de imágenes, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Héctor Waisburg. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en marzo de 2010. Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723.

Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia

Dr. Héctor Alberto Waisburg
Neurólogo infantil. *Fellow* del *Royal College of Physicians and Surgeons of Canada,* Otawa; *Fellow* en Neurología Infantil del *Hospital For Sick Children,* Toronto, Canadá; Jefe del Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Hospital de Pediatría SAMIC "Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina

¿Cuál es la etiología de las convulsiones epilépticas?

De acuerdo con Friedman, las causas más frecuentes de las convulsiones epilépticas en pediatría son: infecciosas (convulsiones febriles; meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, neurocisticercosis); trastornos del desarrollo/neurológicas (lesión perinatal, encefalopatía hipóxica-isquémica; síndromes neurocutáneos; disfunción de la derivación ventriculoperitoneal; anomalías congénitas/malformaciones cerebrales; enfermedades cerebrales degenerativas); metabólicas (hipoglucemia, hipoxia, hipomagnesemia, hipocalcemia; hipercapnia, metabolopatía congénita, deficiencia de piridoxina); traumatismos/vascular (abuso infantil; traumatismo craneal, hemorragia intracerebral; contusión cerebral; accidente cerebrovascular); tóxicas (alcohol, plomo, cocaína, salicilatos, anfetaminas, etc.); epilepsia idiopática; causas obstétricas; oncológicas.

¿Cómo pueden clasificarse clínicamente los pacientes con crisis convulsivas?

Los accesos convulsivos se categorizan primariamente como parciales-focales o generalizados. Los episodios parciales se originan en áreas específicas de la corteza cerebral (focos epileptógenos primarios) y su sintomatología clínica resulta muy variada de acuerdo con la zona cortical comprometida.

Las convulsiones parciales simples son aquellas en las cuales el estado de conciencia está preservado, en tanto que en las convulsiones parciales complejas se compromete el sensorio. Las convulsiones parciales simples pueden transformarse en complejas pues la actividad epileptógena puede propagarse a zonas adyacentes o estructuras profundas o ambas, incluido el sistema límbico. Ambas formas pueden propagarse y comprometer los dos hemisferios, produciéndose pérdida de conocimiento y las típicas manifestaciones de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (secundariamente generalizadas).

Las convulsiones generalizadas tienden a iniciarse en áreas cerebrales más extensas y sus manifestaciones son típicamente bilaterales, incluida la pérdida de conocimiento precoz. Las convulsiones generalizadas tienen un espectro de presentación clínica que abarca desde episodios de mirada fija, denominados habitualmente ausencias, a convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Otra forma de categorizar las epilepsias desde el punto de vista clínico es considerarlas primarias (idiopáticas), secundarias (sintomáticas) o reactivas. El término "primario" significa que, acorde al conocimiento actual, no se puede determinar una base estructural o bioquímica de las convulsiones recurrentes; la mayoría son de origen genético y tienen un mejor pronóstico en lo que se refiere al control de las convulsiones.

Los datos surgidos del interrogatorio constituyen el factor más importante para el diagnóstico. Los antecedentes hereditarios, en relación con la incidencia de convulsiones en el grupo familiar cercano, tienen un papel interpretativo de acuerdo con la forma clínica. Casi el 50% de los niños con convulsiones febriles presentan antecedentes familiares de convulsiones y alrededor de un tercio de los pacientes pediátricos con convulsiones febriles tienen antecedentes comiciales en sus parientes cercanos. En las formas más graves de encefalopatías epilépticas (síndromes de West y de Lennox) no se obtienen datos que sugieran una historia familiar comicial.

¿Cuál es el enfoque clínico ante un episodio convulsivo?

La semiología del proceso convulsivo adquiere extrema relevancia en el diagnóstico. El fenómeno convulsivo puede descomponerse en los siguientes estados clínicos con claro correlato bioeléctrico:

Aura: es breve y con una clara expresión electroencefalográfica, tipo espigas u ondas agudas, que indica el inicio cortical del acceso y es la manifestación más fidedigna de "epileptogénesis primaria". Clínicamente tiene síntomas variables: motores (movimientos clónicos de los músculos faciales de una hemicara, o hemicuerpo, giro adversivo óculo-cefálico, marcha jacksoniana, etc.), sensoriales, psicomotores, neurovegetativos, entre otros, de acuerdo con la localización cortical del foco epiléptico primario.

Clasificación internacional de las convulsiones epilépticas
(versión resumida)

1. Convulsiones parciales (focales)

A. Convulsiones parciales simples (sin alteración de la conciencia)
- Con síntomas motores
- Con síntomas somatosensoriales o síntomas sensoriales especiales
- Con síntomas autonómicos
- Con síntomas psíquicos

B. Convulsiones parciales complejas (con trastornos del sensorio)
- Comienzo como parcial simple pero que progresa a la pérdida de conocimiento
  - Episodio aislado sin otros síntomas
  - Síntomas similares a una convulsión parcial simple
  - Con automatismos
- Con pérdida de conocimiento inicial
  - Episodio aislado sin otros síntomas
  - Síntomas similares a una convulsión parcial simple
  - Con automatismos

C. Convulsiones parciales que evolucionan a convulsiones secundariamente generalizadas (CSG)
- Convulsiones parciales simples que evolucionan a CSG
- Convulsiones parciales complejas que progresan a CSG
- Convulsiones parciales simples que progresan a convulsiones parciales complejas y luego a CSG

2. Convulsiones generalizadas (convulsivas y no convulsivas)

A. Ausencias, típicas y atípicas
B. Convulsiones mioclónicas
C. Convulsiones clónicas
D. Convulsiones tónicas
E. Convulsiones tónico-clónicas
F. Convulsiones atónicas (astáticas, acinéticas)

3. Convulsiones epilépticas no clasificables

El proceso diagnóstico en un paciente con convulsiones epilépticas tiene por objetivos:
a) determinar y delinear el tipo de convulsión;
b) poder lateralizar y/o localizar el foco epileptógeno cortical si existe, y
c) establecer la causa o etiología de los ataques.
Es necesario considerar una serie importante y frecuente de eventos paroxísticos como diagnósticos diferenciales, que pueden confundirse con episodios convulsivos o equivalentes. Por lo tanto, la primera pregunta que el profesional debe hacerse es si el evento paroxístico del paciente corresponde a una convulsión real.

La presentación clínica del acceso epiléptico puede manifestarse sólo con el aura, con componente posictal o sin él, o bien con los síntomas relacionados con la propagación cortical de la actividad eléctrica anormal a zonas adyacentes o profundas, y condicionar la aparición de los síntomas que se describen a continuación.

Pérdida de conocimiento: la alteración del sensorio puede entonces suceder al aura o bien se presenta como el fenómeno ictal inicial. Tiene también un correlato electroencefalográfico que puede expresarse como complejo punta-onda a 3 cps. Esta fase indica el compromiso primario o secundario de la formación reticular y de sus conexiones tálamo-corticales.

Componente tónico-clónico: ésta es la manifestación más frecuente, si bien inespecífica en lo que a localización cortical se refiere, que indica compromiso global cortical, primario o secundario por activación de estructuras subcorticales. Tiene un correlato eléctrico con espigas difusas y/o ritmos lentos asociados.

Período posictal: variable en duración (minutos u horas), cuya presencia hace sospechar firmemente que el niño ha padecido un episodio convulsivo. Se puede manifestar con sueño, somnolencia, vómitos, cefaleas, cambio de carácter, etc.; electroencefalográficamente se registran ritmos lentos difusos o focales acordes con el tipo de convulsión.

¿Cuál es el sustrato anatómico de las lesiones?

Durante una convulsión se incrementa el consumo de oxigeno y de glucosa, y la producción de lactato y de dióxido de carbono. Si la ventilación está preservada, el incremento del flujo sanguíneo cerebral es suficiente para compensar estos cambios como en las convulsiones breves que, a diferencia de las prolongadas, no dejan secuelas permanentes. Durante la convulsión hay una descarga simpática que se expresa por taquicardia, hipertensión e hiperglucemia; asimismo, en los pacientes con ventilación inadecuada se asocia hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Si la convulsión persiste hay peligro de aparición de acidosis láctica, rabdomiólisis, hiperpotasemia, hipertermia e hipoglucemia

Las convulsiones que tienen una duración mayor de 30 minutos pueden causar daño neuronal; éste puede provenir de la combinación de un excesivo incremento de las demandas metabólicas y energéticas que acompañan al aumento de la actividad neuronal del foco epiléptico y de una disminución de la perfusión cerebral y del aporte de los sustratos básicos (O_2 y glucosa) y que resultan de la combinación de la hipertermia, hipoglucemia, hipotensión e hipoxia. La muerte neuronal ocurre en estas circunstancias a través de un proceso similar al efecto necrótico inducido por la asfixia que condiciona la liberación de excitotoxinas que producen un aumento del calcio intracelular durante las convulsiones prolongadas. Aunque el sustrato bioquímico de la lesión neuronal en las convulsiones prolongadas es similar al observado en la isquemia y la hipoglucemia, hay notables diferencias en la cronología temporal y la distribución topográfica de las lesiones.

En los estudios surge que las áreas del sistema nervioso central más vulnerables por las convulsiones recurrentes son el hipocampo, la corteza cerebelosa y las capas 3 y 4 de la corteza cerebral. La lesión del hipocampo se presenta como una pérdida neuronal del sector de Sommer, con atrofia y cicatriz glial. En el cerebelo se produce una destrucción más o menos masiva

de las células de Purkinje acompañada de proliferación glial y atrofia. Se considera que el incremento de la actividad eléctrica de las células de Purkinje tiene la acción de limitar la duración de una convulsión, por ello el daño de este sistema neuronal hace desaparecer su actividad inhibitoria sobre el ataque epiléptico, agravando la condición convulsiva preexistente. Se especula que la excesiva liberación de glutamato o de otros aminoácidos excitatorios a nivel de la sinapsis neuronal podría ser causa del daño neuronal en circunstancias clínicas de convulsiones recurrentes.

Hay que considerar dos tipos de anomalías patológicas: aquellas que son las responsables de la producción de convulsiones recurrentes y otras que son consecuencia de las convulsiones repetidas. En las primeras hay una gran diversidad de alteraciones patológicas que condicionan estas epilepsias sintomáticas; las encefalopatías perinatales y posinfecciosas, las displasias corticales (ej. agenesia de cuerpo calloso, lisencefalia, paquigiria, sustancia gris heterotópica, etc.) y la esclerosis del hipocampo (mesial del lóbulo temporal) explican la mayoría de las epilepsias graves síntomáticas. Los trastornos de los canales iónicos descritos dan cuenta desde los trastornos convulsivos benignos (dependientes de la edad) hasta las encefalopatías graves con progresiva disfunción cerebral. Aunque clásicamente se consideraba que las epilepsias primarias o "idiopáticas" no tenían sustrato orgánico lesional, se ha descrito en el estudio de 8 casos de epilepsia primaria generalizada la existencia de anomalías menores del desarrollo de la capa molecular de las cortezas cerebral y cerebelosa, que fueron consideradas como un "trastorno de la migración neuronal de origen prenatal".

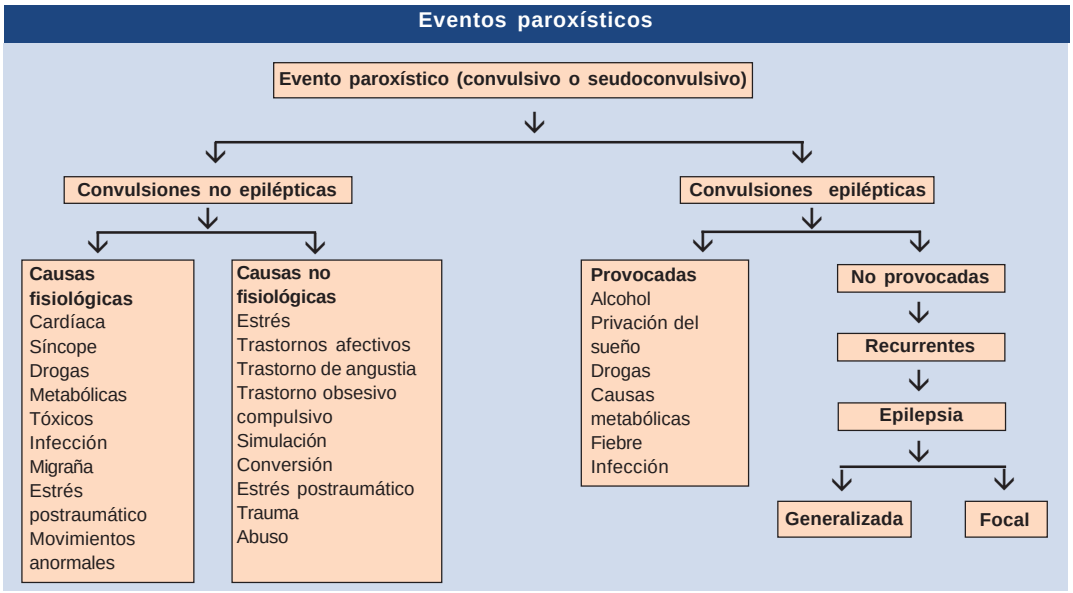
En los estudios sistemáticos neuropatológicos del foco epiléptico realizados en los especímenes obtenidos de las lobectomías quirúrgicas temporales, la lesión más frecuentemente descrita es la esclerosis mesial del lóbulo temporal. Consiste en una lesión atrófica que compromete el hipocampo y las estructuras profundas del lóbulo temporal, que se considera el resultado de convulsiones prolongadas febriles o de tipo gran mal afebriles o de hipoxia perinatal, y en un tercio de los casos la causa no está especificada. En la serie publicada por Falconer de lobectomías temporales, esta lesión fue hallada en el 47% de los casos y luego Engel la describe en el 64% de los pacientes operados.

¿Cuál sería su mecanismo fisiopatológico?

Desde un punto de vista neurofisiológico, el fenómeno de epileptogénesis requiere la presencia de una población de neuronas epilépticas en la sustancia gris de la corteza o del tronco cerebral, la existencia de desinhibición, circuitos que permiten la sincronización multisináptica, y capacidad de propagar las descargas epilépticas para inducir una convulsión clínica por reclutamiento de miles de neuronas que disparan sincrónicamente por períodos prolongados.

La neurona epiléptica tiene, entre otras, dos propiedades esenciales: aumento de la excitabilidad eléctrica y capacidad de mantener una descarga paroxística en forma autónoma. La despolarización prolongada de un número importante de neuronas está asociada a un potencial de acción; la sumatoria temporal de estos potenciales de acción se registra como una "espiga" en el registro electroencefalográfico (clínicamente se correlaciona con el componente "tónico" de la convulsión). Este potencial de despolarización está seguido por un potencial de hiperpolarización e inhibición neuronal que se expresa en el electroencefalograma como una "onda lenta" (clínicamente correlacionable con el componente "clónico").

Las teorías actuales tratan de explicar los mecanismos que incrementan la susceptibilidad anormal a desarrollar descargas excesivas de las neuronas cerebrales. La teoría inicial que indicaba que la convulsión es generada por un desequi-



Eventos paroxísticos que semejan convulsiones
Mioclonías neonatales benignas del sueño
Actividad motora normal pero excesiva durante el sueño activo REM en lactantes
Espasmos del sollozo
Reflujo gastroesofágico (síndrome de Sandifer)
Mioclonías benignas de la infancia (vigilia)
Spasmus nutans
Apraxia oculomotriz congénita de Cogan
Trastornos del sueño:
Terrores nocturnos
Mioclonías fisiológicas del sueño
Narcolepsia, etc.
Mioclonía esencial familiar
Distonía hipnogénica paroxística familiar
Discinesia paroxística benigna familiar
Jaquecas y migrañas complicadas
Síncope y distonía neurovegetativa
Vértigo paroxístico benigno de la infancia
Seudoconvulsiones de origen histérico
Tics, síndrome de Gilles de la Tourette

librio entre excitación e inhibición es probablemente una simplificación excesiva. Parecería que la interdependencia en los circuitos neuronales que generan oscilaciones, como las neuronas inhibitorias, la comunicación entre ellas (transmisión sináptica) y las propiedades neuronales intrínsecas (por ej. la capacidad de la neurona de mantener un nivel de descarga) serían factores cruciales en la generación de convulsiones. La transición de una conducta neuronal "normal" a una "convulsiva" (Jefferys, 2003) puede estar causada por una serie de factores que incluyen desde el reclutamiento secundario neuronal con gran propagación a una combinación de conectividad reforzada, potenciación de la transmisión excitatoria, falla de los mecanismos inhibitorios y cambios en las propiedades intrínsecas neuronales (Duncan, 2006). Todo ello facilitaría la epileptogénesis crónica o persistente.

En las epilepsias generalizadas, las convulsiones ocurren en toda la corteza por disminución de la excitabilidad a lo largo de ésta y habitualmente están "genéticamente determinadas", con mutaciones de los canales de potasio, calcio y cloro y los ligandos a los receptores de la acetilcolina y al $GABA_A$.

Las ausencias son una forma particular de epilepsia generalizada generada desde el circuito talamocortical (McCormick, 2001). Clásicamente se pensó que las ausencias se originaban en las neuronas subcorticales talámicas y reclutaban las corticales. Pero en ratas se observó que tenían su origen en la corteza somatosensitiva con sincronización mediada por rápida propagación de la actividad convulsiva intracortical; si a estos hallazgos se suman las sutiles displasias corticales observadas en las neuroimágenes en pacientes con ausencias y epilepsia mioclónica juvenil y el dato conocido de la potencialidad de la patología focal medial frontal de inducir ausencias, a veces es difícil distinguir las epilepsias generalizadas de las focales.

En las epilepsias focales (la mayoría determinada por una causa estructural: tumor, gliosis, displasia, etc., y más raramente de causa genética: ej. epilepsia frontal autosómica dominante), las convulsiones se originan localmente y sus manifestaciones clínicas dependerán del área involucrada y de la velocidad y extensión de la propagación y el reclutamiento de otras áreas cerebrales. Tal es así que aunque la esclerosis del hipocampo es el hallazgo patológico más frecuente en adultos, su papel en la epileptogénesis no resulta aún claro.

Hay nuevas líneas de investigación, como la malformación cortical, el papel de las células gliales, las funciones del microambiente neuronal y las propiedades de las complejas redes de neuronas.

¿Cómo se clasifican los fármacos anticonvulsivos?

El tratamiento farmacológico no sólo pretende el control de los episodios convulsivos sino que incluye la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Es poco frecuente que la terapia definitiva se inicie en la emergencia; las drogas antiepilépticas disminuyen el riesgo de que se repita otro episodio, pero no la incidencia de epilepsia. Es aconsejable iniciar el tratamiento crónico en conocimiento del pediatra o del médico

Drogas antiepilépticas usadas en el control de las convulsiones

CTCG	Ausencias	Parcial compleja	Motoras menores	Parcial simple	Espasmos infantiles
FB	VLP LMG Levetiracetam	CBZ OxCbz Levetiracetan	VLP	CBZ OxCbz Levetiracetam	Vigabatrín
CBZ	Etosuximida	VLP	Clonazepam	FB	ACTH
VLP	Clonazepam	DFH	Etosuximida	VLP	VLP
DFH	Clobazam	Pr	ACTH	DFH	Nitrazepam
Pr		FB	Lorazepam Clobazam	Pr	Clobazam
Levetiracetam		Clobazam	Pr	Clobazam	
			Diazepam		
			Dieta cetogénica Sultiamo		

CTCG: convulsión tónico-clónica generalizada; FB: fenobarbital; VLP: valproato; CBZ: carbamazepina; OxCbz: oxcarbazepina; DFH: fenitoína; Pr: primidona.

Dosis y frecuencia de administración de las drogas antiepilépticas en uso actualmente

	Dosis inicial mg/kg/día	Dosis de mantenimiento mg/kg/día	N° de dosis diarias
Carbamazepina	4	20-30	2-3
Clobazam	0.25-1.00	0.5-1.00	1-3
Clonazepam	0.05	0.1-0.2	2-3
Etosuximida	10	20-30	1-2
Felbamato	15	30-45	1-2
Gabapentín	5-10	20-100	2-3
Lamotrigina (monoterapia)	0.50	2-10	2
Lamotrigina + valproato	0.15	1-5	2
Lamotrigina + inductores enzimáticos	0.50	5-15	2
Levetiracetam	5	20-60	2
Nitrazepam	0.10-0.25	0.5-1.00	2
Oxcarbazepina	5-10	30-50	2-3
Fenobarbital	3	3-5	1-2
Fenitoína	5	4-10	2
Primidona	10	20	2-3
Valproato de sodio	10	15-40	2-3
Stiripentol	50	50-100	2-3
Sultiamo	5	5-15	2-3
Tiagabina	0.25	0.25-2.00	2
Topiramato	0.5-1.00	2.00-10.00	2
Vigabatrín	50	100 (hasta 200 en síndrome de West)	2
Zonisamida	2.00	4 - 12	2

clínico de cabecera. Al decidir la iniciación de la terapia es necesario considerar la edad del paciente, el tipo de convulsión, las condiciones comórbidas, la toxicidad potencial de las drogas y el riesgo de convulsiones recurrentes. Por ende, una vez tomada la decisión de comenzar el tratamiento, hay principios básicos a tener en cuenta:

a) Es recomendable utilizar una sola droga, es decir, la monoterapia. En la politerapia se ha observado que los efectos tóxicos de las drogas se potencian y, en muchas ocasiones, pueden agravar la frecuencia de los episodios; no es infrecuente que la conversión de la politerapia a monoterapia en pacientes con epilepsias de difícil control logre mejoría en el control de las convulsiones y en el rendimiento cognitivo.

b) Elegir la medicación con menos efectos adversos.

c) Comenzar con la medicación en forma lenta y con la dosis inicial más baja; las dosis serán incrementadas hasta lograr el control de las convulsiones y/o hasta que aparezcan síntomas de intolerancia (las modificaciones en las dosis se deben realizar en forma gradual cada 5 a 7 días).

d) No hay que modificar la medicación hasta que no se alcance un estado de equilibrio (generalmente, 5 veces la vida media de la droga).

e) Una vez que se logró el control clínico de los episodios convulsivos la medicación debe ser mantenida en forma continua, diaria y por un largo período.

¿Cuándo se debe solicitar la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos?

Esto se debe realizar después de iniciado el tratamiento o luego de un ajuste de dosis cuando el médico clínico desea conocer la dosis útil para el paciente; cuando hay variaciones interindividuales en el ritmo metabólico, como en la infancia; cuando se presentan fenómenos de "saturación enzimática" como con la fenitoína; cuando el nivel terapéutico puede estar cercano al tóxico, por ejemplo con fenitoína; cuando los signos de toxicidad son difíciles de identificar clínicamente, como ocurre en lactantes o en niños con retraso mental; cuando el paciente se halla en un régimen de politerapia; cuando existen otras enfermedades que pueden interferir con la absorción o eliminación de la droga, o ambas; cuando la confiabilidad de que el paciente tome la medicación en forma apropiada sea dudosa; cuando la epilepsia sea refractaria o resistente al tratamiento, y para evaluar cambios en la concentración sérica cuando se modificó la formulación de la droga como, por ejemplo, ante el uso de genéricos.

En pediatría es necesario tener en cuenta que la farmacocinética de las drogas antiepilépticas está muy influenciada por la edad, en especial en la infancia y la segunda infancia: eliminación y vida media más corta. Debido a esta depuración más rápida la dosis que requiere un lactante por kg de peso y por día puede ser 2 a 3 veces mayor que la del adulto, por lo cual la

dosis y la concentración sérica en niños resultan más impredecibles. Esta situación es más compleja en el período neonatal; así, se ha descrito que con las drogas usuales, fenobarbital y fenitoína, la depuración es muy baja en la primera semana de vida y luego rápidamente se acelera hacia la cuarta o quinta semana, alcanzando los valores del niño de segunda infancia. Esto, sumado a que las interacciones entre las drogas antiepilépticas y otros fármacos parecen ser diferentes en niños y adultos, y a que las respuestas de las distintas formas de epilepsia pueden ser diferentes en pediatría. Por ende, en esta edad el monitoreo sérico de las drogas antiepilépticas resulta más necesario.

¿Qué lugar ocupa el levetiracetam en el tratamiento de estos pacientes?

El levetiracetam es una droga antiepiléptica nueva estructuralmente no relacionada con otros fármacos anticonvulsivos. No afecta el sistema GABA, ni los canales de sodio o calcio. *In vitro,* la droga se une a las membranas de las células nerviosas en forma saturable y reversible. Tendría un mecanismo de acción novedoso que involucraría a la vesícula proteica sináptica SV2A, que sería el principal sitio de unión del levetiracetam en el cerebro (Lynch y col., 2004). Este fármaco tiene un perfil único de acción en los distintos modelos y un amplio espectro de eficacia clinica. Con una configuración molecular casi idéntica al piracetam, el levetiracetam fue valorado inicialmente en modelos de alteración cognitiva con la intención de encontrar una sustancia más eficaz que el piracetam. Sin embargo, las mínimas diferencias estructurales con el anterior se traducen en unas propiedades absolutamente distintas, tanto en los estudios experimentales como en la práctica clínica.

El levetiracetam se absorbe en forma completa y rápida y alcanza el pico de concentración plasmática a la hora de ingerido. Al presentar mínima unión con las proteínas plasmáticas y ausencia de metabolismo hepático no ocurre interacción con otras drogas. No tiene efecto tóxico sobre la médula ósea ni el hígado. Es decir que el levetiracetam posee condiciones farmacocinéticas ideales: absorción rápida, biodisponibilidad del 95% por vía oral, cinética lineal, unión a proteínas plasmáticas menor del 10% y eliminación renal (el 66% del levetiracetam se excreta como tal por vía urinaria y el 27% en metabolitos inactivos). La vida media de la droga es de 6 horas en niños, 6 a 8 horas en el adulto y 10 a 12 horas en el anciano.

El uso del levetiracetam como medicación asociada ha sido aprobado en niños y adolescentes mayores de 4 años con epilepsia parcial, para las convulsiones mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil en mayores de 12 años y para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas de la epilepsia generalizada primaria en niños y adolescentes mayores de 6 años (Berkovic y col., 2007). En las epilepsias parciales refractarias, el porcentaje de pacientes que responden está en el orden del 64% con un 8% a 23% libres de episodios (Noachtar y col., 2008; Vigevano, 2005).

En un estudio abierto sobre el agregado de levetiracetam en epilepsias mioclónicas graves de la infancia (Striano y col., 2007) que incluyó 28 pacientes, la droga fue administrada por vía oral a una dosis inicial de 10 mg/kg/día y se ajustó hasta 50-60 mg/kg/día en dos dosis diarias. Se observó una respuesta adecuada en el 64.2% de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, 60% para las convulsiones focales y 44.4% para las ausencias; fue bien tolerado y los efectos resultaron independientes de la edad de comienzo y de la duración de la epilepsia, del estado genético y de la terapia antiepiléptica concomitante.

En una publicación reciente (Lee y col., 2010) se describe la respuesta de 130 pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. El agregado de levetiracetam significó una reducción mayor del 50% en el número de episodios; el 52% en la epilepsia parcial y 44% en la epilepsia generalizada con escasos efectos adversos (el 5% presentó exceso de irritabilidad). Asimismo, su uso como monoterapia en la edad pediátrica ha demostrado ser útil tanto en epilepsias parciales como en las formas generalizadas (Khurana y col., 2007).

El levetiracetam tiene la relevante propiedad de potenciar los efectos GABAérgicos inhibitorios de otras drogas asociadas (valproato) sin incrementar los efectos adversos ni las interacciones farmacocinéticas (Kaminski y col., 2009). Los principales efectos adversos son la irritabilidad y la ansiedad, más prominentes en niños con trastornos de conducta (impulsividad, desinhibición, entre otros).

Por vía intravenosa, el levetiracetam parece ser un fármaco antiepiléptico eficaz y seguro en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos que presentan comorbilidades asociadas y/o plurimedicación, tanto en niños como en adultos (Kirmani y col., 2009; Giner-Bernabeu y col., 2009; Goraya y col., 2008). La droga produce escasos efectos adversos neuropsicológicos y neurofisiológicos comparada con la carbamazepina en monoterapia (Meador, 2007).

Se ha descrito su uso como monoterapia inicial en un grupo pequeño de lactantes con síndrome de West, con respuesta muy promisoria (Gümüs y col., 2007). Asimismo se lo ha utilizado en un grupo reducido de niños con el síndrome de actividad de espiga/onda lenta continua en sueño lento, con un 60% de mejoría (Wang, 2008).

¿Qué papel desempeña la cirugía en el tratamiento de la epilepsia?

El objetivo del tratamiento de la epilepsia es la supresión completa de las convulsiones sin la aparición de efectos adversos relacionados con la medicación. En términos generales se informa que el 70% de los pacientes epilépticos tienen un apropiado control de sus convulsiones con el tratamiento farmacológico y por lo menos en un

20% a 30% de los casos las convulsiones son refractarias al tratamiento médico.

La presencia de convulsiones recurrentes tiene un efecto nocivo en el sistema nervioso central en desarrollo, en las funciones cognitivas, lingüísticas, motoras, psicosociales y de calidad de vida.

Un paciente se define como portador de una epilepsia refractaria cuando a pesar de haberse intentado en forma apropiada el uso de diferentes drogas anticonvulsivas a dosis y con niveles séricos adecuados, no se logra el control de las convulsiones. En pediatría, las epilepsias refractarias al tratamiento médico se agrupan en su mayoría en: espasmos infantiles, convulsiones mioclónicas y/o convulsiones parciales complejas. La asociación de retraso mental y comienzo precoz de las convulsiones aumenta las posibilidades de refractariedad a la terapia farmacológica.

No está claramente establecido el tiempo mínimo necesario para considerar que un paciente que no responde adecuadamente al plan terapéutico médico deba ser rotulado como portador de una "epilepsia refractaria, de difícil manejo" y comenzar a tener en cuenta que su epilepsia puede requerir un abordaje quirúrgico.

Planteada la situación en estos términos, el enfermo debe ser evaluado en forma interdisciplinaria por un equipo especializado que incluya neurólogos, neurofisiólogos, neuropsicólogos, neurocirujanos y neurorradiólogos. Es decir, este paciente ya no podrá mantenerse en un seguimiento neurológico individual, sino que las decisiones terapéuticas deberán ser evaluadas en conjunto. En nuestro medio hemos comenzado a tratar a estos pacientes con una metodología de evaluación clínica y neurofisiológica que apunta a los siguientes objetivos fundamentales: a) establecer un diagnóstico clínico adecuado al tipo de epilepsia; b) revaluar la eficacia de los distintos intentos farmacológicos; c) poder realizar un apropiado correlato clínico-eléctrico que permita localizar el "foco epileptógeno primario" a través de monitoreo videoelectroencefalográfico prolongado, uso de electrodos especiales (ej. esfenoidales, utilización de grillas subdurales para monitoreo prolongado, neuroimágenes, PET, SPECT, etc.), y d) decidir si el paciente se beneficiaría de una cirugía de la epilepsia y optar por el tipo de procedimiento más conveniente (corticotomía selectiva, lobectomía temporal con amigdalohipocampectomía o sin ella, callosotomía, hemisferectomía).

Eventos relacionados

- **1st International Congress on Epilepsy, Brain and Mind**
  International League against Epilepsy
  Praga, República Checa
  18 al 20 de marzo de 2010
  Correo electrónico: epilepsy2010@guarant.cz
  Dirección de Internet:
  www.epilepsy-brain-mind2010.eu

- **2010 Annual Meeting of the American Academy of Neurology**
  American Academy of Neurology
  Toronto, Canadá
  10 al 17 de abril de 2010
  Correo electrónico: lstrachota@aan.com
  Dirección de Internet:
  www.aan.com/go/am10

- **10th Eilat Conference on new Antiepileptic Drugs**
  The Hebrew University of Jerusalem
  Eilat, Israel
  25 al 29 de abril de 2010
  Correo electrónico: eilatx@targetconf.com
  Dirección de Internet:
  www.eilat-aeds.com

- **International Child Neurology Congress: ICNC 2010**
  Egyptian Society of Child Neuropsychiatry
  El Cairo, Egipto
  2 al 7 de mayo de 2010
  Correo electrónico: info@icnc2010.com
  Dirección de Internet:
  www.icnc2010.com

- **45th Annual Scientific Meeting of the Canadian Neurological Sciences Federation**
  Canadian Neurological Sciences Federation
  Quebec, Canadá
  8 al 11 de junio de 2010
  Correo electrónico:
  dan-morin@cnsfederation.org
  Dirección de Internet: www.ccns.org

- **9° Congreso Europeo de Epilepsia**
  International League against Epilepsy
  Rodas, Grecia
  27 de junio al 1 de julio de 2010
  Correo electrónico: cglynn@ilae.org
  Dirección de Internet:
  www.ilae-epilepsy.org

- **4th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010)**
  European Federation of Neurological Societies
  Ginebra, Suiza
  25 al 28 de septiembre de 2010
  Correo electrónico: efns2010@kenes.com
  Dirección de Internet:
  www.efns.org/efns2010

- **7th World Stroke Congress World Stroke Organization (WSO)**
  Seúl, Corea del Sur
  13 al 16 de octubre de 2010
  Correo electrónico:
  stroke2010@kenes.com
  Dirección de Internet:
  www.kenes.com/Stroke/

- **8th Asian and Oceanian Epilepsy Congress**
  International League against Epilepsy/ International Bureau for Epilepsy
  Melbourne, Australia
  21 al 24 de octubre de 2010
  Correo electrónico:
  melbourne@epilepsycongress.org
  Dirección de Internet:
  www.epilepsymelbourne2010.org

- **European Headache and Migraine Trust International Congress**
  European Headache Federation
  Niza, Francia
  28 al 31 de octubre de 2010
  Correo electrónico: ehmtic@kenes.com
  Dirección de Internet:
  www.kenes.com/EHMTIC

- **37th Annual North American Neuro-Ophthalmology Society Meeting**
  North American Neuro-Ophthalmology Society
  Vancouver, Canadá
  5 al 10 de febrero de 2011
  Correo electrónico: info@nanosweb.org
  Dirección de Internet:
  www.nanosweb.org