

CAPITULO XVI

Futuro de la Epilepsia

Futuro de la Epileptología.

Introducción.

A pesar de los grandes avances relacionados al fenómeno epiléptico, ocurridos principalmente en los últimos 30 años, como suele ocurrir en investigación, los nuevos conocimientos, aun los que se consideran “basados en evidencias”; lo único que provocan son nuevas interrogantes, que merecen ser investigadas. En este capítulo pretendemos hacer una revisión de lo que se espera en el campo de la Epileptología.

Empecemos por lo que actualmente se sabe de la Epileptogénesis, lo que se considera indispensable para poder avanzar en el conocimiento de la etiología de la Epilepsia, aceptando que es multifactorial, pero que tiene aparentemente un común denominador que es la descarga neuronal anormal, que hasta la fecha sabemos que tiene como origen alteraciones genómicas, responsables de canalopatías, alteraciones en los flujos axonales y dendríticos, así como a nivel de los receptores sinápticos.

Por otro lado, además de la revolución geonómica de la Neurología, que debemos esperar de los avances tecnológicos que al tiempo de facilitar el diagnóstico diferencial de la Epilepsia, su alto costo ha encarecido, en algunos casos prohibitivamente, su aplicación; lo que igualmente ocurre con los nuevos fármacos AE, que a pesar de haber sido diseñados, de acuerdo con las nuevas técnicas de clonación de receptores, no han demostrado ser en términos generales más eficaces que los AE “tradicionales”, que fueron diseñados con métodos experimentales, ahora considerados obsoletos, como son la provocación de crisis por electroshock, metrazol, penicilina, etc.

Recientemente se han publicado nuevas evidencias en el análisis de la descarga neuronal, ya sea por alteraciones de la membrana, las canalopatías, y desde luego lo que es llamado la epileptogénesis sináptica; estas nuevas evidencias, sugieren que el fenómeno epiléptico puede ser resultado de canalopatías a nivel dendrítico por cambios de transcripción que alteran las corrientes de K^+ . Igualmente será interesante conocer si las ya conocidas alteraciones gliales que acompañan a los hallazgos clásicos de la EMT, responsable de las CPC, consideradas como las más frecuentes que sufre el ser humano, tienen una participación directa en la despoliarización neuronal tomando en cuenta los siguientes hallazgos:

- 1.-Astrocitos liberan glutamato vía exocitosis regulada.
- 2.-En el hipocampo, las neuronas glutaminérgicas tienen sinapsis con astrocitos.
- 3.-Los astrocitos GluR liberan glutamato “anormal”; posible causa de la Esclerosis hipocampal.
- 4.-Los astrocitos alteran la liberación de K^+ .

Por lo anterior, se ha propuesto, considerando que el astrocito en varios aspectos “funciona como neurona”, habría que llamarle “astrón”. Debemos recordar que los astrocitos provienen de las células troncales sub-ventriculares, que conforman la Glía Radial, responsable de la migración que será factor básico para la arquitectura de la corteza cerebral, que en el periodo de la llamada “maduración cerebral” puede afectarse por factores secundarios a crisis febriles que podrán provocar proliferación astrocitaria y ser causa posterior de EMT y consecuentemente Epilepsia.

¿Será necesario en el futuro, el desarrollo de fármacos AE y/o neurotróficos que actúen a nivel astrocitario, (astrón)?

Desde el punto de vista tecnológico y farmacológico, el principal reto es el desarrollo de técnicas y fármacos que resuelvan favorablemente el futuro de los pacientes que sufren la llamada Epilepsia de Difícil Control (“Refractaria”).

Existen evidentes avances, especialmente si se analiza el resultado de la asociación de las nuevas técnicas de Neuroimagen con los nuevos criterios de selección de pacientes que se benefician notoriamente con los nuevos procedimientos quirúrgicos, especialmente en el tratamiento de las CP secundarias a displasias y a la EMT.

Finalmente, desde el punto de vista genómico, la identificación de múltiples mutaciones en diferentes cromosomas, responsables de Síndromes epilépticos y Epilepsias antiguamente llamadas idiopáticas, como lo es la EMJ (Figura 1), que se considera la más frecuente de las CG, que a pesar de ser poligénicas, en el futuro gracias a la farmacogenómica y la farmacogenética, podrán ser curadas al bloquear la expresión anormal de proteínas causantes de la descarga epiléptica, pueda considerarse, no solo el control de las crisis epilépticas sino la curación de la Epilepsia.

Futuro: AE, Antiepileptogénicos, Genómica de la Epilepsia.

Generalidades.

En el futuro de los AE se encuentran:

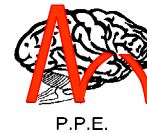
- 1.-Desarrollo de nuevos AE ya en fase de estudio.
- 2.-Desarrollo de compuestos con propiedades antiepileptogénicas.

- 3.-Desarrollo de sustancias que modifiquen la resistencia a AE y aplicación de la farmacogenómica y la farmacogenética.
- 4.-Desarrollo y mejoría de nuevos diseños de estudios clínicos.

La Tabla 1 contiene las abreviaturas de los AE mencionados en este capítulo.

Figura 1. EMJ: mioclonina.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS
Programa Prioritario de Epilepsia



Epilepsia Mioclónica Juvenil
Cromosoma 6p12-p11
Región EMJ1
Nuevo Gene: EFHC₁
Codifica: "Mioclonina"

Cromosoma 6p 11-P12
Mapa Físico de la Región EMJ1

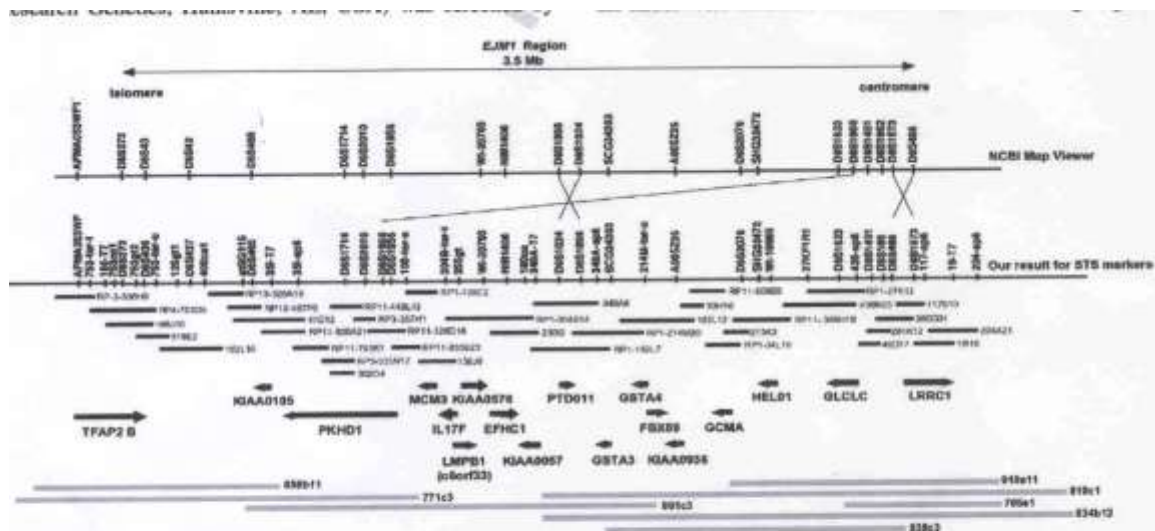


Fig. 1. Physical map of the *EMJ1* region on chromosome 6p11-p12. The extent of the 3.5cM *EMJ1* region [2] is indicated by an arrow above the physical map. The ordering of some STS markers (D6S1896, D6S1024, D6S1960, D6S1573, D6S466) shows discrepancies to the NCBI database as indicated. Solid bars indicate C/BAC clones, and gray bars indicate YAC clones. Arrows indicate genes. A total of 18 independent transcripts were identified in this region.

Tabla 1. Abreviaturas internacionales de algunos de los AE futuros.

Abreviatura	AE
FLN	Flunarizina
LSG	Losigamone
RLT	Ralitolina
REM	Remacemida
STP	Estiripentol
HRK	Harkoserida (Lacosamida)
RTG	Retigabina
BTM	Brivaracetam
STM	Seletracetam
CBT	Carabersat
TBT	Tonabersat
SFM	Safinamida
RUF	Rufinamida
STL	Soretolide
TLP	Talampanel
HUP	Huperzina
ATM	Atipamezol
VLR	Valroцемida
IVR	Isovalroцемida
VPG	Valproilglicinamida
VLТ	Valoctemida
EsliCBZ	Eslicarbacepina
FI-FBM	Fluorofelbamato
No aplicable	ELB-139
	JZP-4
	NS-1209
	PID
	RWJ-33369
	CGX-1007
	SPD-421
ICA27243	

Desarrollo de nuevos AE ya en fase de estudio.

Hasta el momento se han desarrollado más de 30 fármacos AE (ver capítulo: tratamiento de la epilepsia en adultos). Dicho desarrollo se ha debido a:

1.-Modelos experimentales. Entre ellos se incluyen: modelos *in vitro* con modificación de constituyentes iónicos –Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ cero, K⁺ elevado-, estimulación eléctrica (*kindling*), uso de sustancias químicas (ácido kaínico, pilocarpina, pentilenetetrazol), uso de ratones *knock-out*.

- 2.-Serendipia: bromuro de potasio, PB, VPA, TPM, PHT.
- 3.-Alteración estructural de los AE existentes.
 - a) Derivados del VPA: VLR (fase II), IVR, VPG, VLT, SPD-421. Estos buscan una mejor tolerabilidad que VPA.
 - b) Derivados de CBZ: esliCBZ.
 - c) Derivados del FBM: FI-FBM, RWJ-333369.
 - d) Derivados del LEV: BTM, STM.
- 4.-Diseño racional de AE en búsqueda blancos moleculares y mecanismos de acción específicos: VGB, REM.

De los modelos experimentales, de forma rutinaria solo se han utilizado la estimulación eléctrica máxima y el uso de pentileneterazol S/C, por lo que es factible que se hayan podido perder el análisis de propiedades importantes de algunos compuestos (ej. LEV). Ya que el desarrollo de nuevos AE está basado en dichos modelos no sorprende el que su eficacia no sea mayor que los AE de primera generación en quienes fueron validados dichos modelos. Por lo tanto es necesario el uso de otros modelos experimentales que prueben de manera más completa las propiedades y usos potenciales de los AE existentes y aquellos por desarrollarse.

Ya han iniciado los estudios clínicos acerca de la eficacia y efectividad de nuevos AE. Los mecanismos de acción de algunos de éstos se describen en la Tabla 2. A continuación se hablará sobre algunos de ellos.

- 1) LSG: Es una β -metoxi butenolida. Se metaboliza a través de oxidación a través de la CYP2A6. Se encuentra en estudios fase III para el tratamiento de CP y CPSG. Su vida media es de 4-5 hrs y la dosis es de 1500mg al día.
- 2) RLT: Es una tiazolidinona con posible uso en CP y CTCG. Su vida media es de 4-6 hrs y la dosis es de 600-900mg al día.
- 3) RTG: Se ha probado como AE en estudios fase II y fase III. Un derivado de este es el ICA27243 que posee una acción aún más selectiva sobre los canales de K^+ .
- 4) REM: Estructuralmente es 1,2 difenil-2-propilamina, desglicinilo. Es una sustancia neuroprotectora que ha mostrado una menor efectividad que CBZ en el tratamiento de CP y CTCG. Su vida media es de 4-6 hrs y la dosis es de 600mg al día.
- 5) STP: Es un medicamento estudiado en Canadá y Francia desde hace más de 10 años y disponible en este último país desde el año 2000. Se ha utilizado en el tratamiento de epilepsias mioclónicas infantiles severas y síndrome de Dravet. Se metaboliza a través del sistema CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19 por lo que tiene importantes interacciones farmacológicas. Su vida media es variable y la dosis es de 2-3g al día.
- 6) HKS: También llamado lacosamida. Es un aminoácido usado en el tratamiento del dolor neuropático.
- 7) BTM: Derivado de LEV que tiene una acción 10 veces más potente sobre la proteína SV2A que LEV. Tiene una vida media de 8hrs. Se hidroxila a través de la CYP2C8 y se excreta de forma renal en el 98% en 72 hrs. Es capaz de

incrementar el metabolito epóxido de la CBZ y tiene una interacción moderada con anticonceptivos orales. Ha sido probado en CP en estudios fase II.

8) STM: Derivado de LEV con acción a través de la proteína SV2A. Tiene una vida media de 8 hrs y una disponibilidad al administrarse VO del 90%.

9) CBT y TBT: Benzopironas.

10) SFM: Medicamento antiparkinsonisante, que ha sido evaluado como AE en estudios fase II.

11) RUF: Es un triazol. Tiene un metabolismo no mediado por la CYP450. Posee una vida media de 8hrs. Se han realizado estudios fase III como tratamiento de CP y sobre todo en el tratamiento del SLG. Sus efectos colaterales principales son cefalea, mareo, fatiga, somnolencia y náusea.

12) STL: Se ha investigado en estudios fase II. Posee un perfil similar a CBZ.

13) TLP: Se investiga su uso en CP.

14) HUP: Inhibidor de la acetilcolinesterasa con efecto neuroprotector.

15) ATM: antagonista α_2 adrenérgico. Utilizado para revertir el efecto de anestésicos generales.

16) Otros: JZP-4, NS-1209, PID, RWJ-33369, CGX-1007, SPD-421.

También se está investigando el potencial AE de algunos compuestos antiguos utilizados con otras indicaciones diferentes de la epilepsia como lo es la FLN, la cual es un Ca^{++} antagonista (acción en subunidad $\alpha_2\delta$) con efecto inhibidor de la liberación de glutamato, que ha sido usado como preventivo de migraña. Su vida media es de 500 hrs, y la dosis utilizada es de 10-15mg al día. Así mismo actualmente se está incrementando la experiencia acerca de los potenciales usos de los AE de segunda generación (ej. utilidad de PGB en CP como monoterapia).

Desarrollo de compuestos con propiedades antiepileptogénicas.

Hasta la fecha actual los médicos tratamos solo el síntoma -las crisis- pero no la causa de ellas, de ahí la necesidad de un mejor entendimiento de la epileptogénesis (patofisiología de las crisis –génesis y propagación-) para el desarrollo y diseño racional de AE dirigidos hacia nuevos “blancos” moleculares. El conocimiento de la alteración en el balance entre glutamato y GABA ha permitido por ejemplo el desarrollo de VGB y REM respectivamente. Sin embargo, ello no es suficiente, pues estos dos AE han resultado ser de menor eficacia que el bloqueo de canales de Na^+ por parte de la CBZ, mientras que otros fármacos que actúan a través del mismo mecanismo de acción muestran similar eficacia. El estudio comparativo de REM con CBZ realizado por Brodie et al. en el año 2002 se incluyó a 570 adultos con CP y CTCG recibiendo ya sea REM o CBZ en dosis flexibles y utilizando un novedoso tipo de análisis. En este estudio CBZ fue mejor que REM en prevenir la recurrencia de crisis, obtener libertad de crisis y con respecto al tiempo para presentar una segunda, tercera y cuarta crisis. Con respecto a la VGB, existen 4 estudios comparativos con CBZ (Kälviäinen et al. 1995, Chadwick et al. 1999 y Tanganelli & Regenta 1996, Zamponi & Cardenali 1999) en los últimos 2 mencionados no existió diferencia entre ambos AE para

Tabla 2 (primera parte). Mecanismos de acción de algunos de los AE futuros.

AE	Na ⁺	GABA	Glutamato	Ca ⁺⁺	K ⁺	Glicina	Anh. C.	Otros
FLN			Inhibe liberación	$\alpha 2\delta$				
LSG	Si ?	Si ?	NMDA no competitivo		Si			
RLT	Si							
REM	Si		NMDA no competitivo	Si				
STP			NMDA no competitivo					
HRK	Si					Si		
RTG y ICA27243		Si			Si			
BTM	Si							SV2A
STM								SV2A
SFM	Si		Inhibe liberación	Si				Inhibe recaptura de dopamina y NE Inhibe MAO B
RUF	Si							
STL	Si							
TLP			AMPA					

Anh. C: Anhidrasa carbónica. ?: probable. NE: norepinefrina. MAO: monoamino-oxidasa.

Tabla 2 (segunda parte). Mecanismos de acción de algunos de los AE futuros.

AE	Na ⁺	GABA	Glutamato	Ca ⁺⁺	K ⁺	Glicina	Anh. C.	Otros
ELB-139		Si						
NS-1209			AMPA					
PID			Antagonista					
CGX-1007			NMDA					
ATM								Antagonista $\alpha 2$

Anh. C: Anhidrasa carbónica.

alcanzar libertad de crisis, en los otros 2 CBZ demostró ser más eficaz que VGB tomando en cuenta libertad de crisis, tiempo para abandono por ineficacia y tiempo para presentación de la primera crisis posterior al inicio del tratamiento.

El hecho que el control de crisis sea más fácil para las CPSG, seguidas por las CPC y finalmente las CPS hace pensar que los AE disponibles son más eficaces para bloquear la propagación que para evitar la génesis de las crisis.

Futuros AE que actúan inhibiendo la acción de glutamato (FLN, LSG, REM, STP, SFM, TLP, NS.1209, PID, CGX-1007), pudieran tener un efecto neuroprotector que evite una mayor epileptogénesis. Sin embargo esto no ha sido demostrado en aquellos AE de primera y segunda generación que poseen un efector neuroprotector *in vitro* en tejido isquémico (PHT, PB, CBZ) o un efecto antiglutamatérgico. Algunos de los AE de segunda generación son prometedores en cuanto a su efecto neuroprotector (ej. LTG, TGB, TPM, LEV, ZNS). En la medida que los futuros AE tengan una mayor eficacia es posible que se evite el fenómeno de *kindling* y con ello la epileptogénesis. De los AE de segunda generación LEV tiene un efecto inhibitor del fenómeno de *kindling*. También parece importante el tratamiento del SE no-convulsivo, muchas veces subdiagnosticado y que pudiera contribuir a la epileptogénesis como lo hace el SE convulsivo. Por lo anterior el reconocimiento y manejo rápido y eficaz del SE así como su prevención son medidas con un potencial antiepileptogénico.

Una opción adicional para evitar la epileptogénesis es el desarrollo de fármacos que busquen tener un efecto más específico a este respecto como lo son neurotrofinas, neuropéptidos, inhibidores de caspasa, inmunofilinas, endocannabinoides, antioxidantes y antiinflamatorios.

La aplicación de la farmacogenómica y la farmacogenética también pudiera tener un efecto positivo en el tratamiento de la epileptogénesis.

Desarrollo de sustancias que modifiquen la resistencia a AE y aplicación de la farmacogenómica y la farmacogenética.

Se conoce que la fármaco-resistencia (falla en la eficacia después del uso de 2-3 AE de primera línea) ocurre en un 30% de los pacientes epilépticos. La fármaco-resistencia es debida a múltiples mecanismos y en ello están implicados diferentes polimorfismos genéticos. En la resistencia farmacológica de las CP hay 2 mecanismos importantes que han sido descubiertos a través del análisis de tejidos de pacientes que han sido sometidos a cirugía de epilepsia. Estos mecanismos pueden ser susceptibles de modificarse farmacológicamente (ej. inhibidores de transportadores, manipulación genética o farmacológica –desarrollo de compuestos que no sean susceptibles a ser transportados-) y por tanto tener una implicación tanto en el tratamiento práctico del paciente como la identificación de la mejor opción de tratamiento para un paciente en particular (ej. predicción de fármaco-resistencia: asociación de un polimorfismo -identificado en un tejido

obtenido a través de cirugía de epilepsia- con fármaco-resistencia clínica o con efectos colaterales de AE).

I.-Hipótesis de transportadores multifármacos.

En esta hipótesis se pone de manifiesto la actividad de proteínas transportadoras de multifármacos cuya sobreexpresión disminuye la disponibilidad del AE en su receptor. Estas proteínas son predominantemente expresadas en células endoteliales y algunos astrocitos y regulan la capacidad de paso de los AE a través de la BHE y la barrera sangre-LCR.

Los genes que codifican a las proteínas transmembranales pertenecen a la superfamilia de *cassette* de la unión de adenosina trifosfato (ABC) la cual tiene 7 subfamilias (A-G) que codifican 7 diferentes bombas de ATP con capacidad de transporte transmembranal de substratos. Dentro de la subfamilia ABCB1 se encuentra la proteína MDR1 que codifica a la glucoproteína-P (PGP) la cual transporta proteínas lipofílicas a través de la membrana celular. Dentro de la subfamilia ABCC se encuentran los genes que codifican a las proteínas asociadas a resistencia a multifármacos (MRPs) que transportan a algunas proteínas transportadas también por PGP. MRP1 y 2 isoformas de PGP de roedores son expresadas en células endoteliales y astrocitos. PGP y MRP1 transportan a PHT, CBZ, PB, LTG, FBM y TPM. MRP2 es una proteína codificada por la subfamilia de genes ABCC2. MRP2 transporta a PHT. La sobreexpresión de MDR1 se ha encontrado en diversas formas de epilepsia incluyendo el SE y las crisis audiogénicas. Hallazgos similares han sido demostrados para MRP1 y las “proteínas pértiga mayores” (major vault protein). La expresión de genes transportadores se produce en focos epilépticos mientras que no lo hacen en el tejido normal, así mismo se pueden sobreexpresar en neuronas displásicas en displasias corticales y en neuronas hipocámpales en epilepsia del lóbulo temporal. En ratas con resistencia a PB existe sobreexpresión de PGP en regiones límbicas, mientras que la disminución de MRP2 incrementa los niveles cerebrales de PHT y con ello la respuesta a tratamiento con este AE.

La base genética de la fármaco-resistencia consiste en diversos polimorfismos genéticos. Por ejemplo el polimorfismo C3435T ha sido identificado en el exón 25 del gen que codifica a MDR1. La resistencia a AE se relaciona con la presencia de un genotipo CC más que TT. Es posible la adquisición de un fenotipo asociado a fármaco-resistencia durante la epileptogénesis.

Probablemente la fármaco-resistencia a PHT esté mediada a través de este mecanismo mientras que la de CBZ lo sea a través de la hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos”.

II.-Hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos”.

Estos “blancos” incluyen los canales iónicos y los receptores.

1.-Canales de Na⁺.

Fármacos que actúan a través del bloqueo de los canales de Na⁺ (CBZ, PHT, LTG, LSG) son susceptibles a fármaco-resistencia cuando se modifican las subunidades de este tipo de canal. A este respecto se ha encontrado una regulación a la baja de las subunidades $\beta 1$ y $\beta 2$ de este en los modelos de SE experimentalmente inducido. Es probable que la subunidad $\beta 1$ esté implicada en el desarrollo de fármaco-resistencia, así como lo está en el síndrome de crisis febriles plus. Sin embargo es poco claro hasta al momento por qué las alteraciones en esta subunidad modifica la acción de PHT y CBZ y no así la de LTG. Probablemente ello pueda deberse a interacciones alostéricas entre diferentes sitios de unión. El incremento en la fosforilación del canal de Na⁺ mediante protein-cinasa C pudiera afectar la respuesta a TPM.

2.-Canales de Ca⁺⁺.

Hay dos tipos principales de canales de Ca⁺⁺: de alto y de bajo umbral (canales T). GBP y PGB inhiben a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de alto umbral presinápticos evitando la liberación de neurotransmisores como glutamato. ESM y VPA inhiben los canales de bajo umbral los cuales no se expresan de forma presináptica y poseen 3 subunidades que controlan la excitabilidad postsináptica. Es conocido que las neuronas hipocampales de CA1 en animales epilépticos, tienen un aumento en la expresión de los canales de bajo umbral. Así mismo está bien establecida la presencia de descargas de punta-onda a nivel talámico en las crisis de ausencia, las cuales son mediadas a través de estos mismos canales. La modificación de las subunidades de los canales de Ca⁺⁺ puede producir resistencia farmacológica a los AE que actúan a través de este mecanismo.

3.-Canales de K⁺.

RTG y su derivado ICA27243 son AE novedosos que actúa a través de este tipo de canales.

4.-Canales para Hidrogeniones (H⁺).

Corrientes catiónicas se producen a través de este tipo de canales. Son capaces de tener una función de marcapasos a nivel cardiaco y cerebral, regulan la resistencia de la membrana celular y la integración dendrítica así como estabilizan el nivel del potencial de membrana en reposo. Los canales H⁺ se localizan en dendritas. LTG y GBP pueden incrementar las corrientes a través de este tipo de canales produciendo un efecto inhibitorio sobre el potencial de acción reduciendo así la excitabilidad de las dendritas apicales. Algunos modelos experimentales de epilepsia utilizan este tipo de corriente iónica (ej. pérdida dendrítica en corteza entorrinal). En la fármaco-resistencia a LTG pudiera estar relacionada a través de la modificación de este tipo de corriente.

5) GABA.

Los receptores GABA_A son canales iónicos para Cl⁻ y en menor grado para bicarbonato (HCO₃⁻). Las BZD y los barbitúricos tienen su acción en estos receptores vía una modulación alostérica. Por su parte VGB inhibe a la GABA

transaminasa (enzima que degrada a GABA) mientras que TGB inhibe la recaptura de GABA a través del transportador GAT1. CZP incrementa las corrientes de Cl⁻ a través del sitio selectivo-1. El receptor GABA_A tiene al menos 3 tipos diferentes de subunidades que derivan de 8 familias estructural y genéticamente distintas. Las modificaciones en la subunidad α del receptor GABA_A ocurren en modelos animales de epilepsia (disminución en la subunidad α_1 y aumento en la subunidad α_4).

6) *Glutamato.*

FBM ejerce su efecto AE a través de los receptores de glutamato NMDA mediante la modulación del sitio de unión de glicina. La fármaco-resistencia a FBM pudiera estar mediada a través de cambios en la composición de este receptor. Lo mismo pudiera ser cierto para TPM y su relación con el receptor AMPA.

Desarrollo y mejoría de nuevos diseños de estudios clínicos.

Las guías de tratamiento propuestas por la ILAE publicadas en marzo del 2006, muestran que es necesario un mejor diseño para los estudios clínicos. Dicho estudio analizó la eficacia y eficiencia de los AE disponibles (36 de ellos) en los últimos 65 años. De los 50 estudios y 7 meta-análisis escogidos, solo 4 mostraban tener -de acuerdo a la medicina basada en evidencia- una clasificación clase I, 2 clase II y el resto clase III. Tres tipos de crisis alcanzaron a tener AE con recomendación clase A (eficacia o efectividad establecida) o B (eficacia o efectividad probable (ver capítulo: Tratamiento de la epilepsia en adultos). En dicha guía se menciona la alarmante falta de estudios adecuados para realizar recomendaciones de tratamiento para CG en adultos y para crisis en niños en general. En un futuro se requieren estudios que:

- 1.- Tomen en cuenta la sobreposición de los mecanismos de acción entre los AE (ello explica una eficacia similar entre los AE de primera y segunda generación).
- 2.- Usen nuevos modelos experimentales.
- 3.- Sean estandarizados en: diseño, criterios de inclusión, duración (estudios de larga duración), objetivo primario, abandonos por efectos colaterales, de verdadera no inferioridad con ajuste de dosis óptima (AE de segunda generación a dosis altas tienen un número de abandonos alto –ej. TPM y OXC- y a dosis bajas muestran falta de eficacia –ej. GBP-), con uso de presentaciones de liberación prolongada, que tomen en cuenta la incapacidad (calidad de vida, severidad, patrón de crisis -ej. conversión de crisis diurnas a nocturnas-, desarrollo de nuevas escalas).
- 4.- Sean similares al estudio de la administración de veteranos elaborados por Mattson et al. en 1985 y 1992 (aleatorizados, controlados), en epilepsia de nuevo diagnóstico, que comparen AE de segunda generación entre sí, así como de primera v/s segunda generación, a dosis óptima y de larga duración.
- 5.- Tomen en cuenta la epileptogénesis.

- 6.-Tomen en cuenta costo-beneficio (los AE de segunda generación tienen un costo elevado).
- 7.-Sean aleatorizados y controlados en niños (ej. crisis de ausencia).
- 8.-Evalúen otros tipos de CG (ej. crisis mioclónicas –EMJ-, CTCG idiopática).
- 9.-Evalúen AE de segunda generación y que tomen en cuenta inducción enzimática hepática, cambios hormonales, a largo plazo, presentaciones de liberación prolongada.
- 10.-Tomen en cuenta polimorfismos genéticos y mecanismos de fármaco-resistencia (los mismos AE producen eficacia distinta en EUA y Europa, y posiblemente también sea así en otras poblaciones).
- 11.-Evalúen el beneficio de utilizar pseudoplacebos o controles activos.
- 12.-Evalúen nuevas formas de administración de AE (ej. el uso de AE de depósito colocados a través de la implantación de electrodos profundos, formas intranasales y en parches de AE, uso de bombas de infusión relacionadas a detectores electroencefalográficos de descargas, nuevas presentaciones de liberación prolongada, uso de prodrogas que liberen el AE en el foco epiléptico, uso de liposomas y nanopartículas unidas a anticuerpos o agentes de unión específicos para receptores “blancos”, utilización de partículas unidas a hierro, transferrina o toxinas biológicas capaces de atravesar la BHE, etc).
- 13.-Evalúen el trasplante de células productoras de neurotransmisores y neuromoduladores (terapia endógena).
- 14.-Evalúen la terapia génica a través del uso de vectores como adenovirus o herpesvirus.
- 15.- Evalúen el papel de andrógenos, progestágenos y estrógenos en la epileptogénesis y en la fármaco-resistencia.

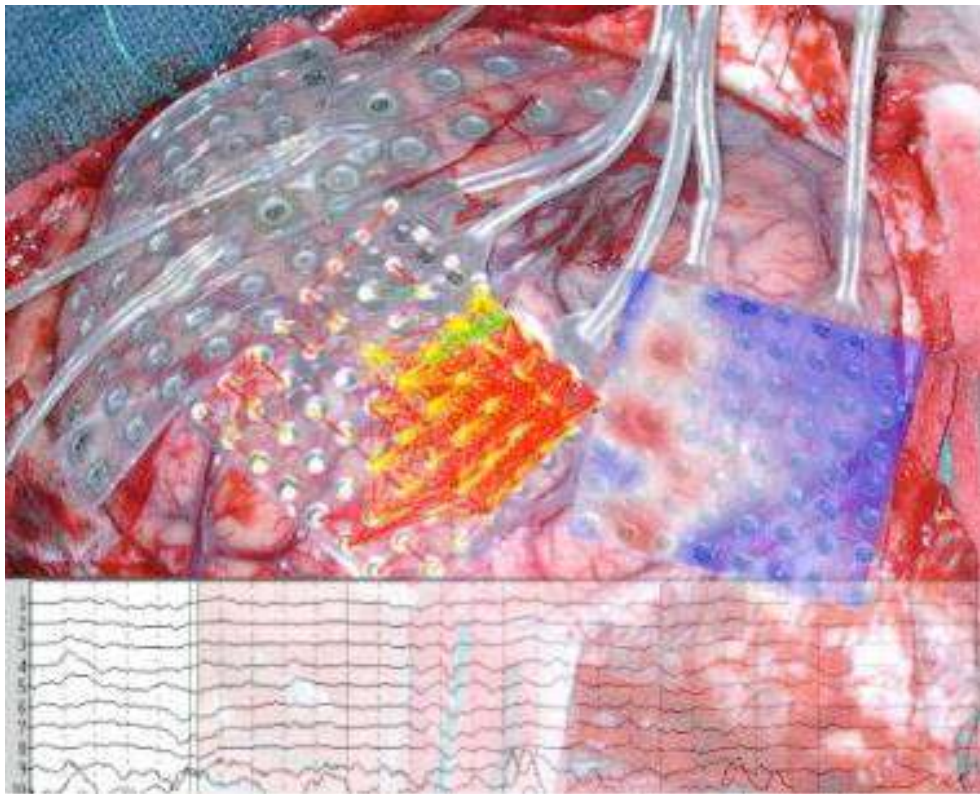
Nuevas y futuras direcciones en Neuroimagen y Epilepsia.

Otro campo de investigación importante lo constituyen las aplicaciones con IRMf, sobre todo en pacientes con epilepsia refractaria, en los que se sabe en estudios con pacientes bien seleccionados, que hasta un 90% de ellos quedan libres de crisis después de tratamiento quirúrgico. Es en esta área clínica en la que la IRMf, con técnica BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), juega un papel importante en la selección de estos pacientes, ya que permite conocer lateralización de las funciones del lenguaje, pero también ayuda a localizar áreas específicas del lenguaje, estudios recientes demuestran que los pacientes que sufren de CC tienden a tener mayor actividad del lenguaje bilateral, demostrado con pruebas funcionales en las que se observó un mayor reclutamiento del área del lenguaje homóloga contralateral comparado con controles normales.

Más aun, se ha podido demostrar que mientras más temprano sea el inicio de las crisis en el lóbulo temporal dominante, se dispersaran más las áreas del lenguaje de manera atípica, lo que puede llegar a producir cambios en la ubicación de las áreas expresivas y receptivas cuando esto ocurre en una edad temprana en la niñez. Estos cambios han podido ser demostrados IRMf, y en la actualidad son importantes en el abordaje quirúrgico del paciente con epilepsia.

Otra ventaja de la IRMf es que permite definir áreas epileptogénicas de manera temporal y espacial. El uso combinado de IRMf y EEG realizados simultáneamente han ayudado a determinar con mayor precisión las áreas cerebrales con actividad anormal, actualmente es posible detectar mediante esta tecnología la localización cortical de la actividad epileptogénica así como el área en donde se origina el foco epileptogénico. Para esto se realizan simultáneamente el estudio de IRMf y el EEG, de esta manera se puede combinar la resolución espacial de la IRM con la resolución temporal del EEG y determinar con mayor certeza el área cerebral de actividad anormal. El EEG realizado de manera simultánea con la IRMf prometen ser técnicas muy valiosas en el estudio de la epilepsia (Figuras 1-7).

Figura 2. EEG transoperatorio, que muestra la malla colocada y los electrodos en la corteza cerebral.



Abajo se visualiza el registro del EEG.

Figura 3. Paciente en estudio de epilepsia a la que se le colocó la malla con 128 electrodos de fibra óptica compatible con el equipo de IRM.



Figura 4. Se verifica que los electrodos hagan adecuado contacto.



Figura 5. El monitor de la computadora registra en color rosa los electrodos que aún no están colocados, o que están haciendo mal contacto y se tienen que recolocar



Figura 6. Paciente en estudio de epilepsia con IRMf y EEG simultaneo al que se le coloco la malla con 128 electrodos de fibra óptica compatible con el equipo de IRM. En el que se verifica que los electrodos estén colocados adecuadamente antes de entrar a la IRM.



Figura 7. Estudio de IRMf que muestra imagen en 3D con los electrodos acoplados, y la zona de actividad funcional cerebral en el hemisferio cerebral izquierdo, con esta imagen se puede hacer un co-registro con el EEG de manera simultánea.

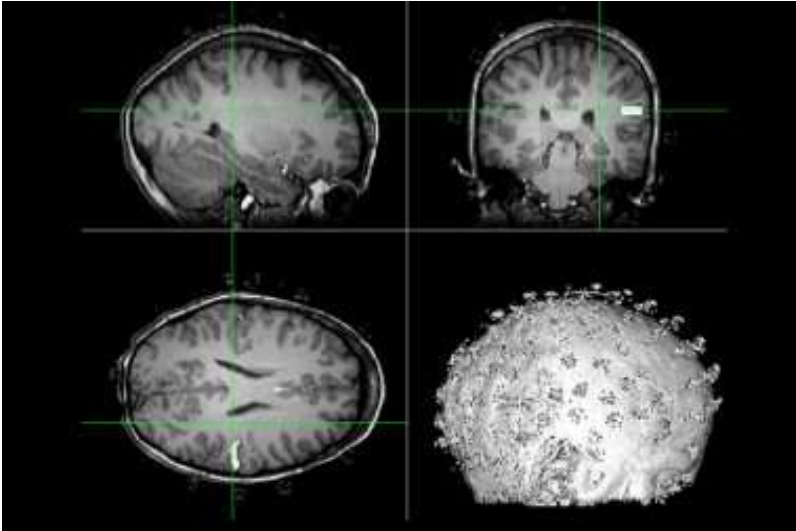


Figura 8. Arriba se observa EEG obtenido en forma simultánea con la IRMf, en la parte inferior se observa el registro en el que se han extraído los artefactos producidos por la radiofrecuencia de la IRM.

