

Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento

J. López-Pisón^{1,5}, A. García Oguiza¹, A. Sáenz de C.^{2,5}, A. Cáceres^{3,5}, J. Eiras^{3,5},
V. Bertol^{4,5}, J.L. Peña-Segura^{1,5}

¹Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Neurofisiología. ³Servicio de Neurocirugía.
⁴Servicio de Neurología. ⁵Unidad de Cirugía de la Epilepsia. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

El concepto de farmacoresistencia adquiere importancia a medida que se dispone de más recursos terapéuticos, puesto que plantea la necesidad de establecer unos criterios de indicación y de tiempos de introducción de cada uno de ellos. No hay una definición uniforme de epilepsia farmacoresistente aplicable a toda edad y a todo síndrome antiepiléptico. Entre los criterios más frecuentemente considerados están la incapacidad para llevar una vida normal, el número de antiepilépticos ensayados (habitualmente 2 o más), la presencia de efectos indeseables intolerables o la ineficacia del tratamiento, la frecuencia de las crisis y la duración de los síntomas, que es esencial en la población pediátrica, en la que el cuadro epiléptico puede asociar problemas de desarrollo. En los niños, una definición operativa de farmacoresistencia incluiría criterios de predictividad que permitirían encarar alternativas terapéuticas, como un planteamiento quirúrgico más precoz para preservar el desarrollo psicomotor, basado en que la plasticidad cerebral depende directamente de la maduración —y por tanto, de la edad— y en evitar los efectos negativos sobre el desarrollo cerebral de crisis repetidas o prolongadas y de los efectos tóxicos de las medicaciones. En primera línea de tratamiento están los fármacos antiepilépticos, y en segundo lugar la cirugía en los casos de ciertas lesiones localizadas mediante técnicas de neuroimagen y origen de las crisis claramente atribuibles a esas lesiones. En los demás casos deben valorarse las alternativas de forma individual, habitualmente paliativas, como otras intervenciones quirúrgicas, los estimuladores vagales, la dieta cetógena, las inmunoglobulinas o los corticoides.

Palabras clave

ACTH, cirugía de la epilepsia, corticoides, dieta cetógena, epilepsia refractaria, estimulador vagal, fármacos antiepilépticos, farmacoresistencia, inmunoglobulinas, niños

Introducción

Las crisis pueden persistir pese al tratamiento adecuado en el 20% de las epilepsias generalizadas primarias y en el 35% de las epilepsias parciales¹. Actualmente, en el tratamiento de la epilepsia disponemos como primera línea de tratamiento de

Abstract

Title: Refractory epilepsy in pediatrics: diagnosis and treatment

The concept of drug resistance becomes increasingly important as more treatment modalities become available, since it makes it necessary to establish criteria of choice for the different therapeutic approaches. There is no single definition of medically refractory epilepsy, applicable to every age or to every epileptic syndrome. The criteria most commonly considered are the inability to lead a normal life, the number of antiepileptic drugs (AED) tried (usually two or more), intolerable side effects or the inefficiency of the treatment, seizure frequency and the duration of symptoms, which is essential in the pediatric population, where epilepsy can be related to developmental defects. In children, an operative definition of drug resistance should include prediction criteria that would enable the establishment of therapeutic alternatives, such as an earlier surgical treatment. The purpose of this would be to preserve psychomotor development, based on the fact that cerebral plasticity depends directly on maturation and, thus, on age, and to avoid the negative effects on brain development of repeated or prolonged seizures and AED side effects. The first lines of treatment are AED, followed by surgery in cases of certain lesions located by means of neuroimaging techniques, when the source of the seizures is clearly attributable to these lesions. In the remaining cases, other options, usually palliative, must be assessed individually. These include other surgical procedures, vagus nerve stimulation, ketogenic diet, immunoglobulins or corticosteroids.

Keywords

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), epilepsy surgery, corticosteroids, ketogenic diet, refractory epilepsy, vagus nerve stimulation, antiepileptic drugs, drug resistance, immunoglobulins, children

los fármacos antiepilépticos (FAE) y, en segundo lugar, de la cirugía en ciertos casos de epilepsia con lesión localizada mediante técnicas de neuroimagen y origen de las crisis claramente atribuibles a esa lesión. La indicación correcta de los FAE y de este nivel de cirugía es la clave para una buena evolución de un porcentaje significativo de niños epilépticos².

El concepto de farmacoresistencia adquiere importancia a medida que se dispone de más recursos terapéuticos, puesto que plantea la necesidad de establecer unos criterios de indicación y de tiempos de introducción de cada uno de ellos: fundamentalmente los FAE clásicos y nuevos y el tratamiento quirúrgico, pero también de otras alternativas, como los estimuladores vagales, la dieta cetógena, las inmunoglobulinas o los corticoides.

Definición de farmacoresistencia

No existe en la literatura médica una definición consensuada o comúnmente admitida de farmacoresistencia, y en muchos artículos no hay una definición explícita. Algunos expertos opinan que no puede haber una definición uniforme de epilepsia farmacoresistente aplicable a toda edad y a todo síndrome antiepiléptico³.

Diversos autores consideran ciertos criterios, pero con gran disparidad en los límites establecidos en cada uno de ellos. Entre los criterios considerados más habitualmente están los siguientes³:

- El número de antiepilépticos ensayados, que varía entre al menos 1 y al menos 3, y en algunos casos queda sin precisar.
- La presencia de efectos indeseables intolerables o la ineficacia del tratamiento en la posología máxima tolerada.
- La duración de los síntomas: habitualmente un mínimo de 2 años de tratamiento antiepiléptico correctamente prescrito.
- La frecuencia de las crisis: desde menos de 1 hasta más de 60 al mes.
- La tasa sanguínea de antiepilépticos.
- La incapacidad para llevar una vida normal.

En general, no se consideran las nociones de tipo de crisis o de síndrome epiléptico.

Causas de farmacoresistencia

Entre las causas de farmacoresistencia se señalan con frecuencia las siguientes:

- Errores diagnósticos: crisis no epilépticas. Se ha señalado que las seudocrisis aparecen en el 10-45% de los pacientes con epilepsia refractaria y que aproximadamente el 20% de los pacientes con seudocrisis también presenta crisis epilépticas¹.
- Error en el tipo de crisis o de síndrome. La epilepsia mioclónica juvenil puede presentar un mal diagnóstico durante años o décadas, a menudo se clasifica como epilepsia parcial, y el 30% de los pacientes puede tener, además, ausencias¹. En general, las epilepsias generalizadas idiopáticas pueden diagnosticarse erróneamente como parciales, por falsos signos focales, o confundirse con crisis parciales complejas, y pueden agravarse con un tratamiento inadecuado⁴.
- Errores terapéuticos que originan un mal control de las crisis o una mala tolerancia por inadecuación del tratamiento al síndrome, el empleo sucesivo de 2 moléculas del mismo mo-

do de acción, posologías inferiores a la dosis máxima tolerable o una medicación introducida con demasiada rapidez. Los FAE mal indicados pueden agravar el cuadro⁴.

- En algunos casos, la falta de control de los acontecimientos provocadores de crisis.
- Mala adaptación del paciente al tratamiento.

Habría que añadir en el diagnóstico diferencial de farmacoresistencia los casos de convulsiones que no responden a los FAE y sí a un tratamiento específico, como la piridoxina en las convulsiones dependientes de piridoxina, la biotina en el déficit de biotinidasa, el ácido fólico en las convulsiones con respuesta al ácido fólico, la dieta cetógena en el déficit de transportador de glucosa tipo 1 y la dieta sin gluten en el síndrome de Gobbi.

¿Cuántos antiepilépticos antes de hablar de farmacoresistencia?

Cuando los tratamientos son adaptados y bien conducidos, la mayor parte de los pacientes de fácil control responden al primer antiepiléptico, se evitan menos del 15% de los fracasos con una tercera molécula y menos del 5% con una cuarta. Cuanto más tiempo se prolonga un tratamiento ineficaz, más riesgo de farmacoresistencia existe⁵.

Es necesaria una actualización permanente en la farmacoterapia disponible. Las recomendaciones de indicación de los nuevos FAE en niños en el año 2004 incluían en la epilepsia parcial refractaria como terapia añadida gabapentina, lamotrigina, oxcarbacepina y topiramato, y en la epilepsia idiopática generalizada refractaria el topiramato⁶. En España está indicada la lamotrigina en la terapia añadida de las crisis refractarias, tanto parciales como generalizadas, o secundariamente generalizadas en niños a partir de 2 años. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la indicación pediátrica del levetiracetam como terapia añadida en epilepsias parciales. En cualquier caso, en las epilepsias refractarias debe plantearse el uso de FAE previo a la aceptación de la indicación, pues de otra forma negaríamos una opción terapéutica.

Siempre debe considerarse la hipótesis de agravamiento de las crisis debidas a los posibles efectos tóxicos de cualquier tratamiento, que son reversibles con la suspensión o la disminución de la dosis, o a la inadecuación entre la farmacodinámica de una molécula y la fisiopatología de algunas crisis o síndromes epilépticos.

En el manejo de cualquier epilepsia es posible la aparición de efectos paradójicos de empeoramiento del síndrome epiléptico, por agravación de las crisis preexistentes o por desencadenamiento de un nuevo tipo de crisis^{4,7,8}. Todos los epileptólogos tienen experiencias de agravación de crisis tras la administración de antiepilépticos, tanto clásicos como nuevos, situación que puede ocurrir independientemente de un correcto diagnóstico y una adecuada elección del FAE⁴.

Los mecanismos por los que se puede producir un empeoramiento de las crisis son⁸:

- Sobredosificación aguda o crónica con fenitoína (facilitada por su cinética no lineal).
- Elección inapropiada del FAE. La carbamacepina puede agravar ausencias típicas y atípicas y crisis mioclónicas y atónicas. La lamotrigina produce un evidente agravamiento en muchos casos de síndrome de Dravet.
- Reacción paradójica de agravación de un tipo de crisis, en el que habitualmente es efectivo el FAE, o provocación de otro tipo de crisis; este efecto impredecible se produce a niveles no tóxicos y, con frecuencia, rápidamente tras la introducción del FAE. La mayoría está relacionada con la carbamacepina en casos de epilepsia parcial sintomática y en casos de epilepsia rolándica benigna⁸. Se ha señalado la presentación de ausencias atípicas en casos de epilepsia rolándica benigna relacionados con lamotrigina⁹ y fenobarbital¹⁰. También se han descrito agravaciones paradójicas con benzodiacepinas y vigabatrina⁸. Se han comunicado agravaciones de las ausencias o presentación *de novo* de ausencias u otro tipo de crisis con carbamacepina, vigabatrina, tiagabina y fenitoína^{11,12}. Se han comunicado también agravaciones de ausencias con valproato¹³.
- La epilepsia parcial benigna atípica de la infancia de Aicardi, la afasia epiléptica adquirida o el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, que pueden presentarse durante la evolución de la epilepsia rolándica benigna de la infancia, se han relacionado en algunos casos con determinados fármacos antiepilépticos, especialmente carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y valproato¹⁴⁻¹⁶.
- La agravación de las crisis puede asociarse con algunas formas de encefalopatía inducida por FAE, como el valproato⁸.
- En encefalopatías epilépticas con múltiples tipos de crisis, como el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, es difícil determinar si las agravaciones se deben a la evolución natural de la enfermedad o a los efectos adversos de los FAE, con frecuencia en politerapia⁸.

Determinados fármacos, como carbamacepina, benzodiacepinas y tiagabina, y especialmente la politerapia, pueden provocar descompensaciones de epilepsias refractarias con crisis repetidas que pueden incluso progresar a un estado epiléptico convulsivo o no convulsivo. Los antiepilépticos que actúan aumentando la transmisión gabérgica pueden exacerbar crisis de ausencia o crisis mioclónicas, especialmente en pacientes con epilepsia generalizada idiopática. Es menos frecuente la exacerbación de crisis generalizadas no convulsivas en pacientes con epilepsia parcial, pero se han publicado varios casos de estado epiléptico no convulsivo en pacientes con epilepsia parcial tratados con tiagabina, el inhibidor de la reutilización del ácido gammaminobutírico (GABA)¹⁷⁻²¹.

Duración de la clínica para considerar la farmacorresistencia

La duración de los síntomas para considerar la farmacorresistencia es esencial en la población pediátrica, en la que el cuadro epiléptico puede asociar problemas de desarrollo. La identifica-

ción precoz de las epilepsias de alto riesgo de farmacorresistencia permitiría plantear pronto las alternativas terapéuticas con antiepilépticos aún no autorizados en niños u otras medidas, especialmente el tratamiento quirúrgico precoz, basado en que la plasticidad cerebral –y, por tanto, la capacidad potencial de recuperación– depende directamente de la maduración (por consiguiente, de la edad), y evitar los efectos negativos sobre el desarrollo cerebral de las crisis repetidas o prolongadas y los efectos tóxicos de las medicaciones²². En los niños, una definición operativa de farmacorresistencia incluiría criterios de predictividad. Los factores de riesgo son sobre todo sindrómicos y etiológicos³. Para determinarlos, es preciso atender a los factores de riesgo de farmacorresistencia y, sobre todo, a su asociación; entre ellos, se suelen considerar los siguientes:

- Comienzo precoz, antes de los 3 años.
- Signos de encefalopatía.
- Antecedente de crisis febriles complejas.
- Asociación de varios tipos de crisis.
- Generalización secundaria de las crisis.
- Gran frecuencia inicial de crisis.
- Crisis parciales complejas.

También se contemplan alteraciones electroencefalográficas (EEG) asociadas a farmacorresistencia: actividad de fondo anormal y asimétrica, anomalías lentas focales subcontinuas, anomalías multifocales en el primer año de vida, anomalías difusas durante la vigilia y el sueño, desaparición de las anomalías en el sueño paradójico, aplanamientos del trazado y descargas tónicas durante el sueño³.

Se acepta el valor pronóstico de los estatus en periodo neonatal o sintomáticos, pero se discute en los febriles²³.

La intratabilidad aparece con mayor frecuencia en niños con retraso mental²⁴.

Algunos síndromes epilépticos se asocian casi invariablemente con la farmacorresistencia, como las epilepsias de presentación neonatal, salvo las benignas, familiares o no. La farmacorresistencia es parte de la definición de algunos síndromes: el síndrome de Dravet y la epilepsia con crisis parciales migrantes malignas del lactante.

Las epilepsias parciales no idiopáticas tienen, globalmente, un peor pronóstico que las idiopáticas.

Ciertas etiologías hacen temer la aparición de farmacorresistencia, como los hamartomas hipotalámicos, la encefalitis de Rasmussen y el síndrome de Kojevnikov tipo 2, las displasias corticales y otras malformaciones corticales, ciertos síndromes neurocutáneos, los tumores cerebrales y la esclerosis del hipocampo.

El pronóstico de la epilepsia está determinado básicamente por su etiología^{25,26}. Se asocian con un buen pronóstico los siguientes factores: la existencia de un desarrollo intelectual normal, la ausencia de signos neurológicos y de evidencia de daño cerebral, la ausencia de determinados tipos de crisis (tó-

nicas, atónicas, espasmos), la presencia de sólo un tipo de crisis, una baja frecuencia de crisis y una buena respuesta al tratamiento²⁶⁻³⁰. Los espasmos infantiles, la epilepsia sintomática, la historia de estatus epiléptico antes del diagnóstico de epilepsia, las convulsiones neonatales y la microcefalia se asocian con refractariedad. El riesgo de intratabilidad es mayor cuanto menor es la edad de presentación de la epilepsia³¹.

Los progresos en el conocimiento de los mecanismos moleculares de farmacorresistencia tal vez permitirán un día determinar muy precozmente de manera no invasiva los factores de riesgo biológicos³.

Cirugía de la epilepsia

El papel de la cirugía en la epilepsia refractaria es actualmente indiscutible: en ciertos casos, las crisis intratables pueden eliminarse o reducirse de forma significativa con resecciones corticales o hemisferectomía, tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la experiencia en niños es escasa, comparada con la que se tiene en adultos. La cirugía precoz se basa en que no sólo puede controlar las crisis, sino que, además, puede evitar alteraciones en el desarrollo cerebral. En torno a un 52-78% de los pacientes adecuadamente seleccionados queda libre de crisis y un 60-88% muestra un control favorable de éstas³².

Los candidatos ideales tienen las siguientes características^{33,34}:

- Epilepsia refractaria que interfiere en la calidad de vida o el desarrollo psicomotor.
- Zona epileptógena focalizada.
- Bajo riesgo de déficit neurológico postoperatorio.

En la evaluación prequirúrgica son básicos la anamnesis y la exploración neurológica, los estudios EEG y la neuroimagen, fundamentalmente la resonancia magnética (RM). Además, es necesaria la evaluación neuropsicológica previa y durante el seguimiento posterior para controlar los efectos sobre las funciones cognitivas. Cuando existe concordancia entre la lesión identificada por neuroimagen, los registros EEG y las manifestaciones de las crisis, la localización aproximada de la zona epileptógena está bastante garantizada, y la toma de la decisión quirúrgica en un paciente con epilepsia refractaria es fácil, con una probabilidad de éxito muy elevada³².

Si hay discordancia en las pruebas «básicas» o los resultados no son concluyentes, se debe ampliar el estudio con diversas pruebas, como la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT), la magnetoencefalografía, la RM funcional y la monitorización vídeo-EEG prolongada³⁵. Los casos complejos deberían evaluarse en centros especializados con amplia experiencia en cirugía de la epilepsia en niños³³.

Debe considerarse la opción quirúrgica a cualquier edad, incluso en los lactantes cuando presentan una grave epilepsia refractaria parcial localizada³³. Si el niño tiene una lesión cor-

tical localizada, la resección quirúrgica puede ser curativa en el 70% de los casos³⁶, lo que, junto con las consecuencias negativas de la epilepsia sobre el neurodesarrollo, plantea el tratamiento quirúrgico precoz, incluso sin tener totalmente definida la refractariedad de la epilepsia. Las técnicas de neuroimagen son fundamentales^{22,37,38}.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la presencia de una lesión cortical o de una esclerosis mesial temporal, en ausencia de crisis mal controladas, no requiere cirugía; estas alteraciones pueden encontrarse ocasionalmente en controles normales o en pacientes con pocas crisis o bien controladas. Diferente es el caso de las lesiones en niños con escasas crisis, cuyo estudio histopatológico descarta el carácter de malignidad o invasividad³³.

Las resecciones del lóbulo temporal son el tipo más frecuente de cirugía en niños con epilepsia refractaria, y presentan muy buenos resultados, con un cese de las crisis en cerca del 80% de los casos y, en muchos de ellos, con una mejoría de las funciones cognitivas y psicosociales. Los hallazgos más frecuentes son los tumores cerebrales de bajo grado (gangliogliomas, astrocitomas y tumores disembrionarios neuroepiteliales), la esclerosis mesial temporal, las displasias corticales focales y la esclerosis tuberosa; en algunos casos, no hay patología^{22,32,33,39-41}. Puede haber un proceso dual con alteraciones asociadas: displasia cortical con esclerosis mesial o con tumores neuroepiteliales disembrionarios. En estos casos debe realizarse la resección completa de las displasias corticales adyacentes, para evitar la recurrencia de las crisis⁴².

Los mejores resultados de la cirugía de la epilepsia en niños se obtienen en los pacientes con una lesión observada en la RM preoperatoria, a quienes se les realiza una resección temporal³². En estos casos no son necesarias investigaciones extensas, mediante SPECT o PET, ni especialmente el seguimiento del carácter invasivo de la lesión. Si se consideran resecciones más focales, como una amigdalohipocampectomía selectiva, puede requerirse una electrocorticografía intraoperatoria⁴³.

La complicación más frecuente de la lobectomía temporal es una cuadrantoanopsia homónima superior asintomática. Tanto en niños como en adultos, pueden aparecer trastornos de la memoria y del lenguaje³³.

Las resecciones extratemporales tienen resultados algo menos satisfactorios^{32,40}. Las causas más frecuentes son las displasias corticales y los tumores de bajo grado^{33,40}.

En la esclerosis tuberosa, el tratamiento quirúrgico es controvertido, fundamentalmente por la presencia habitual de múltiples tuberosidades corticales y no una simple lesión epileptógena identificable. Se han obtenido buenos resultados en algunas series, y se confía en mejorarlos con los métodos para identificar la zona epileptógena, como la monitorización EEG intracraneal invasiva, o los métodos no invasivos, como la neuroimagen funcional⁴⁴⁻⁴⁶.

La hemisferectomía se realiza en casos de epilepsia refractaria de origen unilateral, como el síndrome de Sturge-We-

ber⁴⁷, la hemimegaencefalia⁴⁸, los infartos perinatales extensos del territorio de la arteria silviana y la encefalitis crónica focal de Rasmussen^{33,49}. La hemisferectomía se debe hacer lo antes posible, una vez comprobada la refractariedad de la epilepsia, para preservar las funciones del hemisferio sano o menos afectado.

En los lactantes se han obtenido buenos resultados con las hemisferectomías en casos de enfermedad de Sturge-Weber o la hemimegaencefalia y las resecciones focales en casos de displasias corticales o tumores de bajo grado. También se han obtenido buenos resultados en casos de síndrome de West (habitualmente producido por un problema cerebral difuso) asociados a lesiones focales, especialmente displasias corticales, pero también en tumores de bajo grado, infartos cerebrales unilaterales, hemimegaencefalia y síndrome de Sturge-Weber³³.

Otras opciones quirúrgicas, como la callosotomía, sólo son en la mayor parte de los casos paliativas, no curativas³⁶.

Dieta cetógena

La dieta cetógena se basó en los años veinte en la observación de que el ayuno inhibía las crisis; sin embargo, el mecanismo de acción permanece desconocido. En los últimos años ha reemerjado como opción terapéutica de la epilepsia refractaria^{50,51}.

Algunos estudios recientes⁵² demuestran su efectividad en la reducción del número de crisis en epilepsias focales y generalizadas. Panico et al.⁵³ describen una reducción del número de crisis superior al 50% en el 84,5% de los niños y el control completo en el 30,8%. Un estudio multicéntrico italiano mostró una reducción de las crisis de más del 50% en el 37,5% de los casos a los 3 meses, el 26,8% a los 6 meses, y sólo el 8,9% a los 12 meses, por lo que se aconseja realizar esta dieta en periodos cortos de descompensación⁵⁴. DiMario et al.⁵⁵ encontraron al año una reducción del 50% o más de las crisis en el 23% de los casos, y un 8,5% permanecían libres de ellas. François et al.⁵⁶ encuentran una reducción de hasta un 50% de las crisis en un 41% de los casos de epilepsia refractaria, incluidos los síndromes de West, Lennox-Gastaut, Doose y Dravet, y los estados de mal prolongados; sin embargo, no detectan ninguna respuesta en 4 casos de epilepsia parcial migrante maligna del lactante. Un estudio multicéntrico coreano sobre 199 niños mostró a los 6 y 12 meses una reducción de más del 50% de las crisis en el 58 y el 41%, y la desaparición de las crisis en el 33 y el 25%⁵⁷. La dieta cetógena también es bien tolerada y efectiva en los adolescentes de entre 12 y 19 años⁵⁸.

Algunos autores refieren una mejoría de las funciones cerebrales superiores^{53,59,60}.

Los efectos secundarios y las complicaciones, en general, pueden controlarse sin necesidad de suspender la dieta, pero pueden surgir serias complicaciones que requieran la interrupción de la dieta, incluso fatales, como enfermedades infecciosas graves, neumonía lipoidea y miocardiopatía⁶¹ o pancreatitis aguda

fulminante⁶². Es necesario un protocolo estricto de control y seguimiento, por parte de un equipo que cuente con un neuropediatra y un experto en nutrición infantil, y la participación de los padres^{53,60}. Los padres deben entender que no es una «dieta natural» y que debe vigilarse estrechamente para evitar complicaciones⁶³.

Rubenstein et al.⁶⁴ han utilizado la dieta cetógena en 7 casos antes de administrar ningún FAE y en 6 tras usar sólo 1. De los 10 pacientes que siguieron la dieta, 6 presentaron una reducción del 90% de las crisis a los 6 y 12 meses.

No hay pruebas fiables provenientes de ensayos controlados aleatorizados que apoyen la dieta cetógena, pero los estudios observacionales, algunos prospectivos, señalan su eficacia en una proporción significativa de pacientes. Hay un perfil reconocido de efectos adversos a corto plazo, pero a largo plazo no se han estudiado (p. ej., los efectos secundarios cardiovasculares). Se considera que puede ser una opción terapéutica en las epilepsias refractarias no quirúrgicas, aunque en general sólo es un tratamiento paliativo⁶⁵. Actualmente, se está utilizando en todo el mundo y hay una página web para registrarse y mantener al día la información internacional (<http://www.neuro.jhmi.edu/Epilepsy/Peds/ketoworldwide.htm>), que anima a todos los centros a sumarse contactando con ekossoff@jhmi.edu⁶⁶.

Radiocirugía con Gamma Knife

Es un tratamiento que se emplea en malformaciones arteriovenosas y tumores, y se ha usado en epilepsias refractarias por esclerosis mesial y hamartomas hipotalámicos, con resultados esperanzadores⁶⁷.

Hormona adrenocorticotropa y corticoides

Está claramente establecido su uso en monoterapia como primera línea de tratamiento en el síndrome de West. Se admite que pueden ser efectivos, habitualmente asociados a FAE, en el tratamiento del síndrome de Landau-Kleffner y de la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento⁶⁸⁻⁷⁰.

Su uso en otras epilepsias no está claro ni definido. Se ha señalado la eficacia de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en diversas epilepsias refractarias: síndromes de West sintomáticos y criptogénicos, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Dravet y epilepsias sintomáticas de displasias corticales⁷¹. Habitualmente se usan junto con FAE, y con frecuencia durante las exacerbaciones, incluidos los estados epilépticos no convulsivos que pueden complicar algunos cuadros, como el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet⁶⁸. Se ha comunicado recientemente la eficacia de la ACTH en el tratamiento precoz de las epilepsias frontales⁷².

No hay evidencias para su uso en encefalopatías epilépticas de inicio agudo que pueden tener un origen autoinmunitario,

postinfeccioso o inflamatorio; sin embargo, parece razonable usarlos de forma precoz, solos o en combinación con inmunoglobulinas. En la encefalitis de Rasmussen sólo se obtiene una mejoría parcial con la terapia inmunomoduladora, y el único tratamiento definitivo es la hemisferectomía; se espera que los avances en la terapia inmunitaria puedan evitar un tratamiento tan agresivo^{49,68}.

No hay consenso en los regímenes y las dosis empleadas. Su mecanismo de acción sigue siendo desconocido y especulativo⁶⁸. Dados los efectos secundarios potenciales, deben indicarse valorando el riesgo/beneficio en cada caso.

Algunos trabajos hablan de la hormona liberadora de tirotrona (TRH) en algunas epilepsias: síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut y encefalopatía epiléptica infantil temprana³⁴.

Inmunoglobulinas

Puede haber una base inmunitaria en algunas formas de epilepsia, lo que explicaría el efecto positivo de la inmunoglobulina IV; se habla también de un posible mecanismo no inmunitario, por efecto directo en la excitabilidad de la membrana. La eficacia es difícil de evaluar. Los datos de estudios no controlados sugieren que pueden ser efectivas en los síndromes de West y Lennox-Gastaut⁷³, el síndrome de Landau-Kleffner y la encefalitis de Rasmussen^{49,74}. Es necesario realizar estudios controlados para definir sus indicaciones y optimizar los protocolos de administración⁷⁵.

Estimulador del nervio vago

Se desconoce su mecanismo de acción.

Hay escasos estudios en niños, pero la reducción en la frecuencia de las crisis parece similar a la obtenida en adultos, de alrededor de un 50%, con una mejoría significativa⁷⁶. La eficacia va aumentando con el tiempo y la tolerancia es aceptable en niños. Alrededor del 50% de los niños reduce hasta un 50% el número de crisis a partir de los 3 meses y la mantiene al año. Se señala también una mejoría en la calidad de vida, que puede ser independiente de la disminución en la frecuencia de las crisis. Los efectos adversos son raros: infecciones que requieren la retirada del generador, cambios en la voz o tos durante el estímulo y, más raramente, se aprecia babeo o un aumento de la hiperactividad⁷⁷⁻⁸⁰.

Parker et al.^{81,82} encontraron al año una reducción del 50% de las crisis en 4 (27%) de 15 niños con encefalopatías epilépticas (síndromes de Lennox-Gastaut, Dravet y Doose), lo que debe valorarse, dada su habitual mala respuesta terapéutica.

Hosain et al.⁸³ obtuvieron una reducción en el número de crisis en 12 de 13 niños con síndrome de Lennox-Gastaut del 52% de media a los 6 meses. Helmers et al.⁷⁸ obtuvieron mejores resultados en los casos de síndrome de Lennox-Gastaut y en los

que habían sido intervenidos quirúrgicamente con anterioridad, sobre todo si se les había realizado una callosotomía.

Parain et al.⁸⁴ señalan una tolerancia muy buena en 10 niños con esclerosis tuberosa y epilepsia refractaria, así como una reducción del 50% de las crisis en 9, y del 90% o más en 5.

Murphy et al.⁸⁵ obtienen una reducción significativa en las crisis en 3 de 6 casos de hamartomas hipotalámicos, de los que 3 se habían sometido a una cirugía previa; en los 4 que presentaban conductas autísticas mejoró su comportamiento durante la estimulación intermitente, de forma no relacionada con la mejoría en las crisis.

Chawla et al.⁸⁶ logran una espectacular mejoría con la estimulación del nervio vago en el control de las crisis en una niña con síndrome del cromosoma 20 en anillo.

La estimulación del nervio vago debe considerarse como una alternativa terapéutica en casos de epilepsia refractaria en los niños en quienes han fallado otros tratamientos; sin embargo, debe entenderse que la medida es sólo paliativa, pues únicamente reduce el número de crisis, hasta el 50% a los 2 años. Es necesaria más experiencia para cifrar los beneficios a largo plazo y establecer qué candidatos son susceptibles de mejorar más^{36,79}.

Conclusiones

La indicación correcta de los FAE y de la cirugía de ciertas lesiones focales responsables de la epilepsia son la clave para una buena evolución de un porcentaje significativo de niños epilépticos, y están al alcance de la mayor parte de los centros que disponen de servicios de neurofisiología, neurorradiología o neurocirugía, así como de neuropediatras expertos en epilepsia. Otras opciones terapéuticas que tampoco exigen medios o tecnología especiales, como el uso individualizado de corticoides (fuera del síndrome de West) o inmunoglobulinas y el estimulador vagal, deben plantearse en algunos niños para paliar las manifestaciones epilépticas. La dieta cetógena precisa la participación y el estrecho control de un experto en nutrición infantil. La cirugía, en las lesiones que no presentan una única causa identificada, requiere unidades de epilepsia con los mejores medios y la máxima experiencia posible.

Es necesaria la creación de unidades de epilepsia estratificadas en función del grado de complejidad de los estudios y las terapias que se practiquen en ellas. Han de estar coordinadas con protocolos consensuados, y el flujo de pacientes entre ellas debe ir en ambas direcciones, cuando se precisen procedimientos más complejos y cuando éstos concluyan⁸⁷.

Bibliografía

1. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1.565-1.570.
2. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord.* 2002; 4: 217-225.

3. Raffo E. Critères de pharmaco-résistance d'une épilepsie: les critères du neuropédiatre. *Rev Neurol (Paris)*. 2004; 160 Supl 5: 48-52.
4. Genton P, McMenamin J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia*. 1998; 39 Supl 3: 26-29.
5. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia*. 2002; 43: 437-444.
6. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the AES. *Neurology*. 2004; 62: 1.261-1.273.
7. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy? *Brain Dev*. 2000; 22: 75-80.
8. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998; 39 Supl 3: 2-10.
9. Catania S, Cross H, De Sousa C, Boyd S. Paradoxical reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 1999; 40: 1.657-1.660.
10. Hamnao SI, Mochizucki M, Morikawa T. Phenobarbital-induced atypical absence seizure in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2002; 11: 201-204.
11. Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology*. 1983; 33: 1.487-1.489.
12. Yang MT, Lee WT, Chu LW, Shen YZ. Anti-epileptic drugs-induced de novo absence seizures. *Brain Dev*. 2003; 25: 51-56.
13. Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Lerman P. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia*. 2001; 42: 941-943.
14. Prats JM, Garaizar C, García-Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1998; 18: 402-406.
15. Fejerman N, Carballo R, Tenembaum SN. Evoluciones atípicas de la epilepsia parcial benigna de la infancia con espigas centrotemporales. *Rev Neurol*. 2000; 31: 389-396.
16. Fejerman N, Carballo R, Tenembaum SN. Atypical evolution or benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia*. 2000; 41: 380-390.
17. Ohtsuka Y, Sato M, Oka E. Nonconvulsive status epilepticus in childhood localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40: 1.003-1.010.
18. Mitchell WG. Status epilepticus and acute repetitive seizures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome, and treatment. *Epilepsia*. 1996; 37 Supl 1: 74-80.
19. Callahan DJ, Noetzel MJ. Prolonged absence status epilepticus associated with carbamazepine therapy, increased intracranial pressure, and transient MRI abnormalities. *Neurology*. 1992; 42: 2.198-2.201.
20. Ettinger AB, Bernal OG, Andriola MR, Baghi S, Flores P, Just C, et al. Two cases of nonconvulsive status epilepticus in association with tiagabine therapy. *Epilepsia*. 1999; 40: 1.159-1.162.
21. Piccinelli P, Borgatti R, Perucca E, Tofani A, Donati G, Balottin U. Frontal nonconvulsive status epilepticus associated with high-dose tiagabine therapy in a child with familial bilateral perisylvian polymicrogyria. *Epilepsia*. 2000; 41: 1.485-1.488.
22. Adelson PD. Temporal lobectomy in children with intractable seizures. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 34: 268-277.
23. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*. 2001; 56: 1.445-1.452.
24. Crumrine C. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol*. 2002; 17 Supl 2: 2-8.
25. Farrell K. Classifying epileptic syndromes: problems and a neurobiological solution. *Neurology*. 1993; 43 Supl 5: 8-11.
26. Berg AT, Shinnar S. The contributions of epidemiology of the understanding of childhood seizures and epilepsy. *J Child Neurol*. 1994; 9 Supl 2: 19-26.
27. Aicardi J. Syndromic classification in the management of childhood epilepsy. *J Child Neurol*. 1994; 9 Supl 2: 14-18.
28. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F, for the First Seizure Trial Group (FIRST Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology*. 1997; 49: 991-998.
29. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of chronic epilepsy? *Epilepsia*. 1996; 37: 701-708.
30. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*. 1993; 34: 930-936.
31. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*. 1996; 37: 24-30.
32. Sim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Kim IO, Lee DS. Pediatric intractable epilepsy: the role of presurgical evaluation and seizure outcome. *Child's Nerv Syst*. 2000; 16: 278-286.
33. Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children. *Pediatr Neurol*. 1998; 19: 179-188.
34. Cuéllar R, Molinero M. Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. *Rev Neurol*. 2003; 37: 371-375.
35. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol*. 2002; 35: 931-953.
36. Camfield PR, Camfield CS. Vagal nerve stimulation for treatment of children with epilepsy. *J Pediatr*. 1999; 134: 532-533.
37. Zupang ML. Neuroimaging in the evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy (II). Neuroimaging and pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol*. 1997; 17: 111-121.
38. Goyal M, Bangert BA, Lewin JS, Cohen ML, Robinson S. High-resolution MRI enhances identification of lesions amenable to surgical therapy in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004; 45: 954-959.
39. Sinclair DB, Wheatley M, Aronik K, Hao C, Snyder T, Colmers W, et al. Pathology and neuroimaging in pediatric temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 35: 239-246.
40. Leiphart JW, Peacock WJ, Mathern GW. Lobar and multilobar resections for medically intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 34: 311-318.
41. Sinclair DB, Aronik K, Snyder T, McKean J, Wheatley M, Bhargava R, et al. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. *Pediatr Neurosurg*. 2003; 38: 195-205.
42. Sakuta R, Otsubo H, Nolan MA, Weiss SK, Hawkins C, Rutka JT, et al. Recurrent intractable seizures in children with cortical dysplasia adjacent to dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Pediatr Neurol*. 2005; 20: 377-384.
43. Steinbok P, Connolly M. Editorial comment. *Child's Nerv Syst*. 2000; 16: 286.
44. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2004; 19: 680-686.
45. Weiner HL, Ferraris N, LaJoie J, Miles D, Devinsky O. Epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2004; 19: 687-689.
46. Romanelli P, Verdecchia M, Rodas R, Seri S, Curatolo P. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 239-247.
47. Kossoff EH, Buck C, Freeman JM. Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology*. 2002; 59: 1.735-1.738.

48. Sasaki M, Hashimoto T, Furushima W, Okada M, Kinoshita S, Fujikawa Y, et al. Clinical aspects of hemimegalencephaly by means of a nationwide survey. *J Child Neurol*. 2005; 20: 337-341.
49. Freeman JM. Rasmussen's syndrome: progressive autoimmune multi-focal encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2004; 32: 295-299.
50. MacCracken KA, Scalisi JC. Development and evaluation of a ketogenic diet program. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99: 1.554-1.558.
51. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 415-420.
52. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol*. 2001; 25: 208-212.
53. Panico RL, Demartini MG, Ríos VG, Carniello MA. Dieta cetogénica en la epilepsia refractaria infantil: respuesta electroclínica, complicaciones y efectos secundarios. *Rev Neurol*. 2000; 31: 212-220.
54. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res*. 2002; 48: 221-227.
55. DiMario FJ, Holland J. The ketogenic diet: a review of the experience at Connecticut Children's Medical Center. *Pediatr Neurol*. 2002; 26: 288-292.
56. François LL, Manel V, Rousselle C, David M. Le régime cétogène à visée anti-épileptique: son utilisation chez 29 enfants épileptiques. *Arch Pediatr*. 2003; 10: 300-306.
57. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005; 46: 272-279.
58. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pycik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia*. 2003; 44: 847-851.
59. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43: 301-306.
60. Galván Manso M, Arellano M, Sans A, Sanmartí FX, Gómez L, Vernet A. Dieta cetogénica: ¿una alternativa válida en epilepsias refractarias? *Rev Neurol*. 2001; 33: 1.010-1.014.
61. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsy*. 2004; 45: 1.116-1.123.
62. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2001; 16: 682.
63. Wheless JW. The ketogenic diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol*. 2001; 16: 633-635.
64. Rubenstein JE, Kossoff EH, Pycik PL, Vining EPG, McGrogan JR, Freeman JM. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol*. 2005; 20: 31-34.
65. Levy R, Cooper P. Dieta cetogénica para la epilepsia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, Número 2. Oxford: Update Software Ltd., 2005. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2005).
66. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005; 46: 280-289.
67. Forcadas-Berdusán MI. Indicaciones y resultados de los tratamientos no farmacológicos de las epilepsias: estimulación vagal, dieta cetogénica y rayos gamma. *Rev Neurol*. 2002; 35 Supl 1: 144-150.
68. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 379-384.
69. Okuyaz Ç, Aydın K, Gücüyener K, Serdaroglu A. Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid. *Pediatr Neurol*. 2005; 32: 64-67.
70. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol*. 2005; 32: 300-306.
71. O'Regan ME, Brown JK. Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action? *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40: 82-89.
72. Gobbi G, Raimondi R, Boni A, Bertani G, Della Giustina E. The pharmacological approach in frontal lobe epilepsies. *Rev Neurol*. 2005; 40: 11.
73. Espinosa-Zacarías JP, Gutiérrez-Moctezuma J, Villegas-Peña H, Olmos G, De Alba G. Tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas en síndromes epilépticos de difícil control. *Rev Neurol*. 2002; 34: 816-819.
74. Carrillo Herranz A, Sánchez Pérez I, Aparicio-Meix JM, Lozano Giménez C, Roy Ariño G, Villar Gimerans LM, et al. Síndrome de Rasmussen: una enfermedad autoinmune. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 59: 187-189.
75. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci*. 2002; 23: 3S-37S.
76. Iriarte J, Urrestarazu E, Lázaro D, Schlumberger E. Estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2002; 34: 511-518.
77. Murphy JV, Pediatric VNS Study Group. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr*. 1999; 134: 563-566.
78. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol*. 2001; 16: 843-848.
79. Zamponi N, Rychlicki F, Cardinali C, Luchetti A, Trignani R, Ducati A. Intermittent vagal nerve stimulation in paediatric patients: 1-year follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18: 61-66.
80. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 560-564.
81. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CD, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics*. 1999; 103: 778-782.
82. Aicardi J. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics*. 1999; 103: 821-822.
83. Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 2000; 15: 509-512.
84. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol*. 2001; 25: 213-216.
85. Murphy JV, Wheless JW, Schmoll CM. Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol*. 2000; 23: 167-168.
86. Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K. Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2002; 17: 778-780.
87. Sánchez-Álvarez JC; Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia. Unidades clínicas de epilepsia. *Rev Neurol*. 2003; 37: 790-796.