

# Epilepsia infantil refractaria: enfoque práctico

J. Campos-Castelló

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Clínico «San Carlos». Madrid

## Resumen

Todas las epilepsias de inicio en la infancia pueden aparecer como refractarias al tratamiento, ya sean idiopáticas, sintomáticas o criptogénicas. El problema, además, se plantea no sólo según el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, sino también según la edad de comienzo y, especialmente en la edad infantil, debe valorarse no como un hecho aislado en la vida del niño, sino en el contexto de su proceso de maduración neurológica global.

Antes de etiquetar una epilepsia como refractaria o resistente al tratamiento habitual, hay que valorar diversos aspectos: en el epileptológico, precisión de la sintomatología, trazados electroencefalográficos de vigilia y sueño con poligrafía, y vídeo-EEG prolongado o ambulatorio; en el aspecto etiológico, las exploraciones biológicas y de neuroimagen; desde el punto de vista psicológico y de diagnóstico diferencial, las eventuales relaciones e incidencia de pseudocrisis; en el plano terapéutico, utilización racional de los fármacos antiepilépticos (FAE) con control de los niveles terapéuticos, incluidos los aspectos cinéticos y de sus metabolitos, no ser «adepo» de la monoterapia ni aterrorizarse de la politerapia y, por ello, pensar en asociaciones racionales, tratamientos no específicos (corticoides, dieta cetogénica, inmunoglobulinas), nuevas moléculas e incluso suprimir todo tratamiento (posibilidad de agravación por FAE). Por último, no hay que olvidar que algunas epilepsias pueden mostrarse como refractarias a todo tratamiento durante años y, finalmente, controlarse e incluso curar.

## Palabras clave

Epilepsia infantil refractaria, valoración, tratamiento

## Abstract

*Title: Refractory epilepsy in childhood: a practical approach*

All forms of childhood onset epilepsy, whether idiopathic, symptomatic or cryptogenic, can be refractory to treatment. Moreover, the problem not only depends on the type of epilepsy or epileptic syndrome, but also on the age of the patient at onset and, especially in children, should be assessed not as an isolated circumstance in the life of the child, but in the context of his or her overall process of neurological maturation.

Before labeling a case of epilepsy as refractory or resistant to standard treatment, a number of different aspects should be evaluated: with respect to epileptology, specification of the symptoms, electroencephalographic (EEG) recordings with polygraph during sleep and wakefulness and long-term or ambulatory video-EEG; in terms of etiology, biological parameters and neuroimaging; from the psychological point of view and to establish the differential diagnosis, the eventual relationship and incidence of pseudoseizures; with respect to therapy, the rational use of antiepileptic drugs with monitoring of the therapeutic levels, including kinetic aspects and those of their metabolites, not adhering religiously to monotherapy or viewing polytherapy with horror and, thus, considering rational associations, nonspecific treatments (corticosteroids, ketogenic diet, immunoglobulins), new molecules and even the discontinuation of all treatment (possibility that antiepileptic drugs make the condition worse). Finally, it is necessary to keep in mind the fact that some epilepsies may be refractory to all treatment for years and, ultimately, become manageable or even be cured.

## Keywords

Refractory childhood epilepsy, assessment, treatment

## Introducción

La epilepsia refractaria al tratamiento es una situación no infrecuente en neurología pediátrica; se estima, según diversos autores, que entre un 10 y un 20% de las epilepsias infantiles se pueden calificar como intratables<sup>1</sup>, si bien este término incluye un amplio grupo de pacientes de características heterogéneas, desde la etiología a la gravedad de la persistencia de crisis, por lo que los efectos sobre el sistema nervioso central serán muy variables.

En la edad infantil no se puede sustraer el decisivo factor que supone la edad de inicio de las crisis, no sólo en el pronós-

tico, sino también en la epileptogénesis, dependiente, entre otros mecanismos, de la arborización axonal y de las sinapsis funcionales excitadoras, que sincronizan las zonas afectadas utilizando sistemas de *feedback* que hacen la excitación recurrente, mientras que las sinapsis inhibitorias se desarrollan de forma más tardía. No hay que olvidar que estamos en el periodo «crítico» de la maduración del sistema nervioso, denominado *brain growth spurt*<sup>2</sup>, en el que éste es, además, especialmente «vulnerable» a cualquier efecto etiológico. En esta etapa de la vida, la susceptibilidad a la epileptogénesis es esencial en la tendencia a la adquisición de determinadas formas de epilepsia o síndromes epilépticos —por ello, son considerados

dependientes de la edad—, lo que sucede en especial durante el primer año de vida. Ello deberá condicionar nuestras actitudes diagnósticas y terapéuticas, en especial para indicar tratamientos alternativos, incluido el quirúrgico, cuya ejecución precoz cada vez se apunta como más necesaria.

La meta en el tratamiento de toda forma de epilepsia es la supresión de las crisis sin que se produzcan efectos secundarios relacionados con los fármacos antiepilépticos (FAE), es decir, un tratamiento eficiente (equilibrio entre eficacia, tolerancia y seguridad)<sup>3</sup>. Por tanto, es razonable definir al niño con epilepsia refractaria o intratable como aquel en el que no se obtiene un control aceptable de las crisis a pesar de diversos ensayos con FAE efectivos en dosis terapéuticas o supraterapéuticas<sup>4</sup>. Otra definición sería la de aquellos niños que han permanecido incontrolados durante años, a pesar de una terapia adecuada<sup>5</sup>. Otros autores asocian la utilización de politerapia en el aspecto definitorio terapéutico<sup>6</sup>.

Aunque los criterios que definen a una epilepsia como refractaria o intratable son variables, nosotros retendremos aquí el de la utilización de los FAE en la dosis más alta, con la máxima tolerancia. Ello es especialmente válido para el uso de algunos FAE, como el ácido valproico.

Finalmente, un aspecto del máximo interés es el de la identificación precoz. Hasta ahora, parece ser que los hechos clínicos que la permiten son el número de crisis presentado antes de iniciar el tratamiento con FAE y la respuesta inicial a éste<sup>7</sup>. No hay que olvidar que la epilepsia refractaria aumenta el riesgo de deterioro cognitivo y de muerte súbita, y es un factor importante de disfunción psicosocial<sup>3</sup>.

Vamos a desarrollar, por tanto, el análisis de las causas que, a nuestro juicio, determinan una epilepsia infantil refractaria (EIR), su diagnóstico clínico y diferencial, la actitud frente a la misma y su aproximación terapéutica.

## Actitud frente a la epilepsia infantil refractaria

Ante todo caso de EIR el planteamiento correcto se basa en una triple pregunta<sup>6</sup>: ¿tiene el paciente epilepsia?, ¿cuáles son la etiología y el diagnóstico?, ¿es realmente una epilepsia intratable?

En un grupo de individuos con EIR se estima que entre un 15 y un 30% no padece realmente una epilepsia<sup>6, 8, 9</sup>. Ello implica como primera medida la reevaluación diagnóstica del caso según los ítems señalados en la tabla 1.

Es difícil identificar *a priori* una epilepsia refractaria al tratamiento utilizando la clasificación internacional de las crisis, de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), si bien la utilización de síndromes permite proponer un tratamiento y establecer un pronóstico. No hay que olvidar que las crisis tienen relación con la edad y el aspecto cambiante de las conexiones funcionales en un sistema nervioso en fase de maduración. De

### TABLA 1

#### Reevaluación diagnóstica

- Nueva anamnesis
- Evolución cronológica
- Factores asociados
- Presencia de estados epilépticos
- Factores favorecedores de crisis
- Factores de interferencia farmacológica
- Cumplimiento terapéutico
- Esquemas terapéuticos utilizados

### TABLA 2

#### Factores de riesgo

- Edad de comienzo de la epilepsia
- Etiología
- Existencia de retraso mental asociado
- Frecuencia de las crisis y/o de estados epilépticos
- Tiempo perdido entre el inicio de las crisis y el inicio terapéutico
- Factores farmacológicos de respuesta terapéutica

esta manera, conocemos un grupo de síndromes epilépticos graves, también denominados catastróficos, que suelen ser dependientes de la edad y de etiología sintomática o criptogénica, caracterizados por farmacorresistencia y que exigen una estrategia terapéutica<sup>10</sup>; entre ellos, se incluyen las encefalopatías mioclónicas neonatales de Aicardi y Ohtahara, el síndrome de West, el de Lennox-Gastaut y la epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet.

Las epilepsias mioclónicas criptogénicas constituyen otro grupo de síndromes que, junto con la epilepsia del lóbulo temporal, localización anatómica de las crisis parciales complejas, se consideran refractarias hasta en un 39,6%<sup>5, 11</sup>, y la causa de esta rebeldía al tratamiento hay que buscarla esencialmente en la complejidad anatomofuncional del sistema temporolímico, así como la alta incidencia de una etiología sintomática en este grupo.

El diagnóstico de refractariedad debe tener en cuenta diversos factores que se consideran en la tabla 2. Entre ellos, ya hemos señalado que la precocidad en el inicio de las crisis se estima como un factor importante de riesgo<sup>12, 13</sup>. La etiología suele ser sintomática y criptogénica; de hecho, hasta en un 39% de los niños con EIR se reconoce una etiología orgánica<sup>14</sup>. La existencia de retraso mental asociado es un dato de valor ya que, por lo general, la asociación de retraso mental con EIR es alta, de hasta un 61% de los casos, y de ellos, un 73% inicia su epilepsia antes de los dos años de edad<sup>15</sup>. La frecuencia de las crisis, sus factores desencadenantes y, en especial, la de estado epiléptico son factores importantes en la génesis de EIR, debiendo tener muy en cuenta el tiempo transcurrido entre el inicio de las crisis y su tratamiento, ya que existe una relación con este «tiempo perdido»<sup>16, 17</sup>. Finalmente, hay una serie de factores relacionados con la respuesta terapéutica farmacológica; se deben considerar los factores que puedan interferir en el tratamiento, tanto dependientes de comorbidades no

**TABLA 3**

**Diagnóstico diferencial**

- Seudocrisis (paroxismos episódicos no epilépticos)
- Trastornos metabólicos
- Farmacodinamia y farmacocinética
- Pruebas de neuroimagen
- Vídeo-EEG prolongado y/o telemetría

neurológicas (renales, hepáticas, cardíacas, malabsorción, etc.), como trastornos psicológicos que determinen un cumplimiento inadecuado, esquemas terapéuticos llevados a cabo y, en especial, politerapias de interacción negativa y sus niveles terapéuticos.

El diagnóstico diferencial (tabla 3), obviamente, debe llevarse a cabo de forma esencial con lasseudocrisis o paroxismos episódicos no epilépticos (tabla 4) que, como ya se ha indicado, ocupan un porcentaje importante en los casos de epilepsia aparentemente no controlada. Hemos realizado un listado convencional que, por supuesto, puede ser mucho más amplio<sup>18,19</sup>. No hay que olvidar, sin embargo, la posibilidad de que crisis epilépticas reales sean valoradas como no epilépticas, lo que sucedió en un 8% de pacientes de todas las edades<sup>20</sup>, siendo más frecuentes los errores en relación con crisis del área motora suplementaria o del lóbulo frontal que se confunden con parasomnias o crisis histéricas. Los estudios vídeo-EEG, poligráficos y/o telemétricos han ayudado de forma significativa al diagnóstico diferencial e identificación de las crisis, si bien, en ocasiones, en la edad infantil, el diagnóstico muchas veces sigue siendo esencialmente clínico, ya que los electroencefalogramas (EEG) intercríticos pueden ser absolutamente normales en los epilépticos y, por el contrario, niños no epilépticos pueden tener anomalías intercríticas epileptiformes<sup>21</sup>, lo cual determina, en ausencia de un registro crítico de la crisis, un periodo prolongado hasta el diagnóstico<sup>22</sup>.

Para diagnosticar éstos y otros procesos en los que la etiología no es clara, es esencial la identificación de anomalías metabólicas y, especialmente en la infancia, la dependencia de la piridoxina, cuya edad de aparición no debe limitarse al periodo neonatal, sino que puede ocurrir a cualquier edad<sup>13</sup> e incluso presentarse de forma intrauterina<sup>23</sup>; también es útil repetir estudios metabólicos de otros parámetros (aminoácidos, acidurias orgánicas, hiperamoniemias) durante o inmediatamente después de una crisis en la EIR.

Las pruebas de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética cerebral, no deben estandarizarse<sup>24</sup>, y deben utilizarse los aparatos de mayor sensibilidad (3 teslas) y cortes no convencionales, así como reconstrucciones tridimensionales; la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) ictal e interictal constituyen hoy en día un elemento clave tanto para el diagnóstico como para la terapia quirúrgica en la EIR<sup>25</sup>. Finalmente, la magnetoencefalografía es una nueva metodología aplicable a la EIR, tanto para el diagnóstico de crisis y zonas

**TABLA 4**

**Trastornos paroxísticos no epilépticos**

- Cardiovasculares*
- Espasmos del sollozo
- Síncope
- Prolapso de la válvula mitral
- Disritmias cardíacas
- Parasomnias*
- Terror nocturno
- Pesadillas
- Narcolepsia/cataplejía
- Sonambulismo
- Mioclono benigno neonatal
- Migrañas y otros síndromes relacionados*
- Migraña común
- Migraña clásica
- Migraña complicada
- Otros síndromes migrañosos
- Vértigo paroxístico benigno
- Trastornos del movimiento*
- Coreoatetosis paroxísticas
- Enfermedad de Gilles de la Tourette
- Temblores, estremecimientos y ritmias motoras
- Mioclonías benignas del lactante
- Hiperekplexia
- Espasmos *nutans*
- Movimientos anormales sintomáticos
- Trastornos psicológicos*
- Hipersomnolencia diurna
- Crisis masturbatorias
- Manifestaciones psiquiátricas agudas
- Crisis de tetania por hiperventilación
- Síndrome de Munchausen (epilepsia ficticia)
- Seudocrisis epilépticas
- Trastornos gastrointestinales*
- Síndrome de Sandifer
- Vómitos cíclicos
- Abdominalgia recurrente
- Otros síndromes periódicos

epileptógenas, como para la localización prequirúrgica de lesiones, que mejora la aproximación terapéutica quirúrgica al tratarse de un método no invasivo que ha demostrado poseer buena correlación con otras modalidades invasivas<sup>26</sup>.

**Aproximación terapéutica**

Antes de afirmar que una epilepsia es realmente refractaria a todo tratamiento, es preciso llevar a cabo un estudio de monitorización terapéutica, no necesariamente hospitalaria, y reducir los factores inductores, para plantearse, posteriormente, un tratamiento alternativo no instaurado de forma previa (tabla 5).

Es imprescindible revisar todos los fármacos utilizados, dosis, frecuencia de administración, escalonamiento en la introducción, niveles plasmáticos alcanzados, esquemas de introducción (monoterapia o politerapia) y duración del tratamiento hasta la supresión del fármaco. En general, cada fármaco antiepiléptico

**TABLA 5**

**Aproximación terapéutica a la EIR**

Monitorización ambulatoria u hospitalaria  
Reducción de factores inductores  
Tratamientos alternativos  
Nuevos fármacos antiepilépticos  
Dieta cetogénica  
Inmunoglobulinas  
Biofeedback y técnicas de relajación  
Cirugía

debe haber sido utilizado al menos durante un mes, considerándose como intervalo terapéutico no el máximo reseñado en la bibliografía, sino que, si es bien tolerado, debe ensayarse incluso un intervalo supraterapéutico<sup>6</sup>, que es más efectivo y bien tolerado en monoterapia que en politerapia. No obstante, no hay que ser «adepo» de la monoterapia ni aterrorizarse de una politerapia que, con fármacos de acción sinérgica y de mecanismos de acción complementarios, puede resultar muy eficaz; hoy en día, existe evidencia de que determinadas asociaciones son más eficaces que otras<sup>3</sup>. Unos niveles persistentemente bajos son sugerentes de cumplimiento inadecuado o de politerapia con interacción negativa, pero también son capaces de mantener controladas las crisis y, por ello, no es preciso aumentar su valor hasta llegar al llamado intervalo terapéutico. Finalmente, no hay que olvidar que cualquier fármaco puede potencialmente agravar una epilepsia<sup>27</sup>.

Un 5% de las EIR pueden disminuirse reutilizando de manera racional, primero en monoterapia y posteriormente en biterapia, los fármacos antiepilépticos denominados clásicos<sup>28</sup>.

La reducción de factores inductores de refractariedad comprende el control del cumplimiento, la utilización de la forma galénica adecuada y más fácil de administrar, considerar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco, así como su relación con los momentos de administración, y la eliminación de los factores inductores de crisis, como el estrés, la hiperventilación, la autoestimulación sensorial, el alcohol, la privación de sueño, el uso de otros fármacos no antiepilépticos o el abuso de drogas.

El uso de nuevos fármacos<sup>29</sup> es una baza importante en la actual aproximación terapéutica en la EIR, y uno de los elementos más significativos es el mejor conocimiento de sus mecanismos de acción y, por lo tanto, un empleo menos empírico. En la epilepsia infantil se dispone ya de ensayos clínicos de distribución aleatoria que permiten utilizar los nuevos fármacos —ya no de segunda línea— de manera precoz y no sólo con eficacia, sino con eficiencia. Algunos de los nuevos FAE han demostrado especificidad para determinados síndromes epilépticos (vigabatrina en la esclerosis tuberosa con síndrome de West, o felbamato en el síndrome de Lennox-Gastaut).

El futuro, con la posibilidad diagnóstica de los mecanismos genéticos de las crisis, en las diversas formas de epilepsia y síndromes epilépticos, deberá proporcionar una terapia mucho

más adecuada fisiopatológicamente que la actual disponible, así como la utilización de diversos mecanismos de acción, cuyo conocimiento no sólo permitirá predecir qué fármaco antiepiléptico será el más adecuado, sino también evitar sus efectos secundarios.

Entre los tratamientos alternativos, la dieta cetogénica sigue siendo una opción, especialmente en niños de corta edad<sup>30, 31</sup>. Nosotros tenemos experiencia de ese efecto positivo en el síndrome de Lennox-Gastaut<sup>32</sup>. Su uso en niños mayores es más problemático por la dificultad en su cumplimiento. Otros tipos de dieta, como las «oligoantigénicas», tienen un fuerte efecto placebo y su eficacia no está suficientemente probada<sup>6</sup>.

El uso de la anestesia con barbitúricos durante 5 días consecutivos<sup>33</sup> no ha resultado eficaz, ya que las crisis suelen desaparecer durante un periodo limitado (unos 12 días de media) para volver a su frecuencia inicial, con lo que, posteriormente, se aumenta el número de FAE en politerapia (6,33 frente a los 4 previos).

La administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa en altas dosis ha mostrado eficacia en series reducidas<sup>6</sup>; sin embargo, no se puede obviar que, aunque su uso no es peligroso, sí resulta muy caro.

El uso de corticosteroides ha mostrado su eficacia en el síndrome de West y, de forma más prolongada, en los de Lennox-Gastaut y Landau-Kleffner, y en los estados de punta-onda continua durante el sueño. Su uso en otras formas de epilepsia no está claramente justificado.

Las terapias comportamentales, como las técnicas de *biofeedback*<sup>34</sup> o de relajación (entrenamiento autógeno), han demostrado su utilidad cuando la ansiedad es un factor desencadenante o si existe un inicio parcial (aura) de la crisis. La eliminación de factores precipitantes en el caso de las epilepsias reflejas puede condicionar la desaparición de las crisis.

La estimulación del nervio vago se utiliza en casos de epilepsia parcial refractaria, aunque también se ha señalado su eficacia en el síndrome de Lennox-Gastaut y otras encefalopatías epilépticas catastróficas en las que no procede tratamiento quirúrgico; existe evidencia de tipo I sobre su eficacia<sup>35</sup> en niños, independientemente de su edad (11 meses a 16 años), con un 90% de reducción de las crisis en un 29% de los casos y una mejora significativa en su calidad de vida valorada por los padres o cuidadores en un 86%<sup>36</sup>. Recientemente, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) de Londres ha publicado una guía de utilización. La buena respuesta es impredecible<sup>37</sup>.

El tratamiento quirúrgico ha sido objeto de numerosos consensos a partir de la década de los noventa a fin de determinar los criterios de refractariedad y la selección y evaluación de los pacientes y las técnicas quirúrgicas, habiéndose insistido, especialmente respecto a la infancia, en la necesidad de un tratamiento precoz<sup>38</sup> para no sólo controlar las crisis, sino, paralelamente, minimizar los efectos sobre la maduración y el comportamiento de los niños. Los principales avances en la



cirugía pediátrica de la epilepsia se refieren a las hemisferectomías funcionales para epilepsias catastróficas de localización hemisférica (displasias corticales múltiples, hemimegalencefalia, síndromes de Sturge-Weber y Rasmussen), a la resección de hamartomas hipotalámicos por vía transcallosa y a la de múltiples túberes en niños afectados por el complejo de esclerosis tuberosa<sup>39</sup>. En cuanto a las resecciones corticales con electrocorticografía intraoperatoria en niños con epilepsia refractaria neocortical, se ha comprobado que, a pesar del uso anestésico del isoflurano, no se altera significativamente el patrón espacial si la frecuencia de puntas excede de una punta/minuto durante el registro intraoperatorio, por lo que la metodología puede reflejar de manera fiable el patrón interictal de puntas en vigilia<sup>40</sup>. La sección del cuerpo calloso sigue siendo eficaz en el tratamiento de crisis atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut, pudiendo definirse diversas formas de tratamiento quirúrgico mediante el estudio PET<sup>10</sup>. Los resultados son más limitados en otros tipos de crisis (tonicoclónicas, parciales), que podrían incluso empeorar. La transección múltiple subpial se ha propuesto como método quirúrgico de elección en el tratamiento del síndrome de Landau-Kleffner y en otras formas de epilepsia refractaria, como la del lóbulo temporal, en las que los focos epileptógenos se encuentran dentro o cerca de áreas cerebrales funcionales críticas, al permitir esta técnica una interrupción de la descarga epileptica conservando la corteza en los surcos y, por tanto, la función cortical. Los resultados de este tratamiento quirúrgico en los casos de epilepsia del lóbulo temporal dependen, en gran manera, de la correlación entre el foco electroencefalográfico y la neuroimagen, una historia de convulsiones febriles y la lateralización en un 100% de las alteraciones en el estudio con electrodos profundos<sup>41</sup>.

Finalmente, no hay que olvidar que algunas epilepsias en la infancia pueden mostrarse como refractarias durante años y luego llegar a controlarse e incluso curar. ■■■

## Bibliografía

1. Brorson LO, Wranne L. Long term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia*. 1987; 28: 324-330.
2. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev*. 1979; 3: 79-83.
3. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002; 58 Supl 5: S2-S8.
4. Rothner AD. Intractable seizure disorders of childhood. *Cleve Clin Q*. 1984; 51: 505-510.
5. Juul-Jensen P. Epidemiology of intractable epilepsy. En: Schmidt D, Morselli PL, eds. *Intractable epilepsy: experimental and clinical aspects*. Nueva York: Raven Press, 1986; 5-11.
6. Livingston JH. Management of intractable epilepsy. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 1.454-1.456.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-319.
8. Wyllie E, Friedman D, Rothner AD. Psychogenic seizures in children and adolescents: outcome after diagnosis by ictal video and electroencephalographic recording. *Pediatrics*. 1990; 85: 480-484.
9. Metrick ME, Ritter FJ, Gates JR, Jacobs MP, Skare SS, Loewenson RN. Nonepileptic events in childhood. *Epilepsia*. 1991; 3: 322-328.
10. Campos-Castelló J. Estrategia terapéutica de las encefalopatías epilepticas severas. *Rev Neurol*. 2001; 32: 860-866.
11. Ounsted C, Lindsay J, Richards P. *Temporal lobe epilepsy*. Clinics in developmental Medicine N.º 103, Mac Keith Press. Oxford: Blackwell Sci Pub, 1987.
12. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: Persistence of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1979; 20: 643-649.
13. Aicardi J. *Epilepsy in children*, 2.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1994.
14. Fois A, Tomaccini D, Balestri P, Malandrini F, Vascotto M, DeFeo F. Intractable epilepsy: etiology, risk factors and treatment. *Clin Electroencephalogr*. 1988; 19: 68-73.
15. Huttenlocher PR, Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol*. 1990; 28: 669-705.
16. Oller-Daurella L, Oller LFV. Influence of 'Lost Time' on the outcome of epilepsy. *Eur Neurol*. 1991; 31: 175-177.
17. Trevathan E, Gilliam F. Lost years: delayed referral for surgically treatable epilepsy. *Neurology*. 2003; 61: 432-433.
18. Stephenson JBP, Fits & Fains. Clinics in Developmental Medicine N.º 109. Mac Keith Press. Oxford: Blackwell Sci Pub, 1990.
19. Fejerman N, Medina CS, Caraballo RH. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos. En: Fejerman N, Fernández-Álvarez E, eds. *Neurología Pediátrica*. Buenos Aires: El Ateneo, 1997; 531-534.
20. Betts T, Boden S. Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with non-epileptic attack disorder. *Seizure*. 1992; 1: 19-26.
21. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*. 1980; 21: 43-55.
22. Gibbs J. False diagnosis of epilepsy in children. *Seizure*. 1992; 1: 15-18.
23. Bejsovec M, Kulenda Z, Ponca E. Familial intrauterine convulsions in pyridoxine dependency. *Arch Dis Child*. 1967; 42: 201-207.
24. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 643-647.
25. Chugani HT. The role of PET in childhood epilepsy. *J Child Neurol*. 1994; 9 Supl: S82-S88.
26. Minassian BA, Otsubo H, Weiss S, Elliot I, Rutka JT, Snead OC. Magnetoencephalographic localization in pediatric epilepsy surgery: comparison with invasive intracranial electroencephalography. *Ann Neurol*. 1999; 46: 627-633.
27. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998; 39: 5-17.
28. Schmidt D. Diagnostic and therapeutic management of intractable epilepsy. En: Schmidt D, Morselli PL, eds. *Intractable epilepsy: experimental and clinical aspects*. Nueva York: Raven Press, 1986; 237-257.
29. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*. 2004; 291: 605-614.
30. Prats Viñas JM, Madoz P, Martín R. Triglicéridos de cadena media en la epilepsia infantil terapéuticamente rebelde. *Rev Esp Pediatr*. 1976; 187: 111-122.
31. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: A 3 to 6 year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics*. 2001; 108: 898-905.
32. Calandre L, Martínez-Martín P, Campos Castelló J. Tratamiento del síndrome de Lennox con triglicéridos de cadena media. *An Esp Pediatr*. 1978; 11: 189-194.
33. Rantla H, Saukkonen AL, Remes M, Uhari M. Efficacy of five days anesthesia in the treatment of intractable epilepsy in children. *Epilepsia*. 1999; 40: 1.175-1.179.

34. Schotte DE, DuBois MA. Behavioural medicine approaches to enhancing seizure control in children with epilepsy. En: Hermann BP, Seidenberg M, eds. Childhood epilepsy neuropsychological, psychosocial and intervention aspects. Chichester: John Libbey, 1989; 189-200.
35. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy. A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1999; 53: 666-669.
36. Patwardhan RV, Stong B, Benin M, Mathisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. Neurosurgery. 2000; 6: 1.353-1.358.
37. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. Seizure. 2004; 13: 392-398.
38. Holmes G. Epilepsy surgery in children: when, why and how. Neurology. 2002; 58 Supl 7: S13-S20.
39. Shields WD. Surgical treatment of refractory epilepsy. Curr Treat Opt Neurol. 2004; 6: 349-356.
40. Asano E, Benedek K, Shah A, Juhász C, Shah J, Chugani DC, et al. Is intraoperative electrocorticography reliable in children with intractable epilepsy? Epilepsia. 2004; 45: 1.091-1.099.
41. Holmes MD, Dodrill CB, Ojemann GA, Wilensky AJ, Ojemann LM. Outcome following surgery in patients with bitemporal interictal epileptiform patterns. Neurology. 1997; 48: 1.037-1.040.