

# Tratamiento en 60 niños con Epilepsia Resistente

**Marcelo Devilat, Verónica Gómez.**

Centro de Epilepsia Infantil. Servicio de Neurología y Psiquiatría. Hospital Luis Calvo Mackenna.

E-mail: madevi@ctcinternet.cl

## Abstract

### **Objective**

To describe the main clinical characteristics of 60 children with resistant epilepsy and the result of the treatment.

### **Method**

Sixty children entered to a protocol from December of 2006 to December of 2008. The average of monthly crises in 54 children went of 219 (4 to 900), in 6 were countless. The patients were treated with antiepileptics drugs, surgery and ketogenic diet. The time of observation of the total group was in average of 3, 20 years (0,5 - 9 years) and of which they responded favorably it was of 2,99 years (1 - 8 years). The answer to the treatment was classified percentage according to monthly diminution of crisis in: bad < of 50; acceptable 51 to 70; good 71 to 99 and excellent 100.

### **Results**

The epilepsy began in average to the 2,81 years (1 month to 15 years). There were 55 patients (85%) with symptomatic epilepsies. Fifty seven (95%) registered 8 points or more in the severity scale. Forty five children (75%) were dependent or semi dependent. Neurological comorbidity appeared in 57 (96%). In 29 (58%) the answer to the antiepileptics was good or excellent. Of 10 operated children, 7 had good or excellent answer. A similar answer presented 3 of 6 children with ketogenic diet.

### **Conclusion**

These patients presented chronic, active, symptomatic, severe, precocious epilepsies, with frequent comorbidity, cerebral organic and dependency of the adult. A third has excellent answer, another third has it good and a third has bad answer.

## Resumen

### **Objetivos**

Describir las características clínicas y el tratamiento de 60 niños con epilepsia resistente.

### **Pacientes y métodos**

Sesenta niños entraron prospectivamente a un protocolo desde diciembre de 2006 a Diciembre de 2008. El promedio de crisis mensuales en 54 niños fue de 219 (4 a 900), en 6 eran incontables. Los pacientes fueron tratados con antiepilépticos, cirugía y dieta cetógena. El tiempo de observación total fue en promedio de 3.20 años (0.5 - 9 años). El lapso de observación de los que respondieron favorablemente fue de 2.99 años (1 a 8) La respuesta al tratamiento se clasificó porcentualmente según disminución mensual de crisis en: mala < de 50; aceptable 51 a 70; buena 71 al 99 y excelente 100.

### **Resultados**

La epilepsia se inició en promedio a los 2.81 años (1 mes a 15 años) y su duración fue de 5.62 años (1 - 14). Hubo 55 pacientes con epilepsias sintomáticas. Cincuenta y siete inscribieron 8 puntos o más en la escala de severidad. Cuarenta y cinco eran dependientes y 57 tenían comorbilidad neurológica. Tuvieron respuesta buena o excelente con antiepilépticos, 29, con cirugía, 7, y con dieta, 3.

### **Conclusión**

Estos pacientes presentaron epilepsias crónicas, sintomáticas, severas, precoces, con comorbilidad, organicidad cerebral y dependencia del adulto. La respuesta al tratamiento fue excelente en un tercio, en otro tercio resultó buena y se presentó como mala en un tercer tercio.

## Introducción

En el 20 al 40% de los niños con epilepsia tratados con medicamentos antiepilépticos (AE) adecuados

no se obtiene una remisión de las crisis (1) y constituyen el grupo portador de epilepsias resistentes (2). La información disponible sugiere que la incidencia predictiva de la epilepsia resistente en los pacientes adultos y niños tratados por primera vez alcanza a 37% (3) y 17% (4) respectivamente. La epilepsia resistente origina fallas neuropsicológicas, psiquiátricas y sociales como desempleo, deficiente rendimiento escolar, reducción de la tasa de matrimonios y disminución de la calidad de vida (5). Especialmente severas son las consecuencias en la mortalidad (5, 6) y la muerte súbita (5, 7).

La definición de epilepsia resistente ha sido muy variable entre los autores y existe una amplia gama de opiniones con respecto al número de AE que fracasa, densidad de las crisis y al lapso requerido para designar a un paciente como resistente (4, 8, 9, 10, 11, 12, 13). En nuestra experiencia el uso de la Escala de Schmidt, ha sido de inestimable ayuda para definir resistencia, definición que no hemos modificado desde 1996 (14), según recomendación de 2007 (5). Lo anterior, que nos ha permitido separar la pseudoresistencia de la verdadera resistencia. Recientemente el Consenso para la Epilepsia Resistente de la ILAE (2) ha sugerido una definición con 2 niveles de operatividad, que probablemente permitirá unificar los criterios de los investigadores.

Los pacientes con epilepsias resistentes constituyen grupos heterogéneos, sus posibilidades terapéuticas son multifacéticas y la enfermedad se presenta con fluctuaciones temporales con respecto a las crisis (1, 5, 8). Lo anterior dificulta el análisis de los resultados de las investigaciones y las hace difícilmente comparables (5).

Los objetivos de esta investigación fueron describir las características clínicas de 60 niños con epilepsia resistente, evaluar su severidad y comunicar el resultado de su tratamiento.

### **Pacientes y métodos**

Sesenta y dos niños con epilepsia resistente y en control entraron prospectivamente a un protocolo desde el 1 de Diciembre de 2006 hasta el 30 de Octubre de 2008. Dos pacientes fueron excluidos por tener menos de 12 meses de control. El grupo quedó conformado por 60 niños, 33 varones y 27 mujeres en los cuales la epilepsia se había iniciado en promedio a los 2.81 años (1 mes a 15 años) y habían es-

tado con epilepsia por 5.62 años en promedio (1 año a 14 años) desde que iniciaron su enfermedad hasta que fueron controlados por última vez.

El promedio de crisis mensuales en 54 niños fue de 219 (4 a 900), en tanto que 6 enfermos tenían incontables crisis al mes. El tiempo de observación del grupo total fue en promedio de 3.20 años (12 meses a 9 años). Todos los pacientes menos uno (98.4%) tenían neuroimagen. De ellos, 26 tenían sólo resonancia magnética con protocolo de epilepsia, 27 fueron sometidos a ese examen y tomografía axial computada de cerebro. Seis exhibían sólo este último examen. En un enfermo preescolar no se realizó neuroimagen por haber presentado previamente un paro cardíaco en relación a una anestesia general. Todos los pacientes tenían EEG interictal con las estimulaciones habituales y en el análisis de los resultados se consideró el examen con mayor alteración durante la evolución. En 10 pacientes se realizó un EEG video crítico, que reveló las crisis epilépticas y hubo correlación electroclínica. Todos los enfermos portaban calendario de crisis, se controlaban al menos cada 2 meses y tenían investigación etiológica. La evaluación del coeficiente intelectual fue clínica y en algunos pacientes se requirió una evaluación psicométrica.

Todos los niños fueron tratados con AE. Diez lo fueron también con cirugía y a 6 se agregó dieta cetogénica al tratamiento farmacológico. De los 50 niños que no fueron operados, algunos se estudiaron y se rechazaron para operación, otros nunca fueron candidatos para la cirugía a que actualmente se puede acceder en el país.

La evaluación de la severidad de la epilepsia fue realizada de acuerdo a la Escala de Severidad de la Epilepsia (15). La determinación de la dependencia del adulto en actividades de vida diaria (AVD) consideró no haber alcanzado, debiendo haberlo hecho, los siguientes parámetros: sin auto control y manejo de control de esfínteres, no alimentarse y vestirse independientemente. La semi dependencia en AVD fue establecida si el niño alcanzaba al menos uno de esos parámetros. Esta evaluación se realizó al último control del enfermo en el Policlínico de Epilepsia Resistente del Centro. Se definió como epilepsia resistente a la presentación de al menos 4 crisis epilépticas al mes en los últimos 6 meses y tratadas sin éxito con 2 o más AE con nivel terapéutico o tóxico (14, 16).

La respuesta al tratamiento se clasificó porcentualmente según disminución de crisis en mala, < de 50; aceptable, del 51 al 70; buena, del 71 al 99 y excelente con 100%. Los pacientes con este tipo de respuesta fueron observados entre 12 meses y 8 años, en promedio 2.92 años, a partir del momento de la intervención terapéutica que originó el cambio en la frecuencia de las crisis. Se consideró como respuesta favorable a la intervención, a la modificación en la frecuencia de las crisis, mantenida y observada en el último año (3) o por 12 meses o más tiempo (1) en las categorías de buena y excelente.

### Resultados

Treinta dos niños (53.3%) tenían crisis parciales con o sin generalización secundaria, 21 (35.0%) crisis generalizadas y el resto, crisis mixtas. Cincuenta y cinco pacientes (85%) presentaban epilepsias sintomáticas y 9 (15%), epilepsias criptogénicas.

Todos los enfermos salvo 2 exhibían EEGs con actividad específica interictal para epilepsia, como puede observarse en tabla 1, la que revela un alto número de trazados focales.

Todos los pacientes menos uno (98.4%) tenían neuroimagen, 15 (25%) de ellas resultaron normales, según se aprecia en la tabla 2. El resto de los enfermos tenía alteraciones de diversa gravedad, que llevaron a algunos pacientes a la cirugía, en tanto que otros, 15 (25%), exhibían solo atrofia cerebral en grados variables.

**Tabla 1**  
**EEG en 60 niños con Epilepsia Resistente**

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Espiga onda geneneralizada | 7         |
| Espiga onda multifocal     | 15        |
| Espiga onda focal          | 27        |
| Síndrome de Lennox-Gastaut | 6         |
| Hipsarritmia               | 1         |
| Ondas de supresión         | 1         |
| EO Continua en sueño lento | 1         |
| Hipovoltado sin estructura | 1         |
| Lento difuso               | 1         |
| <b>Total</b>               | <b>60</b> |

**Tabla 2**  
**Neuroimágenes\* en 60 Niños con Epilepsia Resistente**

|                       | N         | %          |
|-----------------------|-----------|------------|
| Normal                | 15        | 25         |
| Atrofia cerebral      | 15        | 25         |
| Trastorno migración   | 8         | 13.3       |
| Nódulos y quistes     | 6         | 10         |
| Infartos              | 5         | 8.3        |
| Gliososis cerebral    | 5         | 8.3        |
| Esclerosis hipocampal | 2         | 3.3        |
| Calcificaciones       | 2         | 3.3        |
| Leucomalasia          | 1         | 1.6        |
| No por paro           | 1         | 1.6        |
| <b>Total</b>          | <b>60</b> | <b>100</b> |

\*Incluye resonancia magnética y/o tomografía axial computada cerebral

En la tabla 3 se aprecia el grado de severidad de las epilepsias (15), destacándose que la mayoría de ellas, 57 (95%), tenían un puntaje tan alto como 8 puntos. A la inversa, sólo 4 pacientes presentaban epilepsias focales criptogénicas, de puntaje inferior y ninguno tenía epilepsias llamadas "benignas". Es necesario observar que los síndromes epilépticos que exhibían los pacientes correspondían en su totalidad a formas graves, algunas de ellas a formas catastróficas y malignas. En un alto número de pacientes, 28, el cuadro epiléptico sólo pudo definirse como generalizado o focal sintomático, no siendo posible especificar el tipo de síndrome.

La mayoría de los pacientes eran dependientes, 34 (56,6%) o semidependientes, 11 (18.3%) del adulto en AVD. Quince enfermos (25%) eran independientes del adulto en AVD.

Según se observa en la tabla 4, sólo 3 pacientes (5%) tenían CI normal, en tanto que 1 (1.6%), presentaba jaquecas con CI normal, otros 7 (11.6%) presentaban déficit atencional o hiperactividad intensa, el resto, 49 (81.6%), exhibía retardo mental (RM) de diversa magnitud con o sin otra patología agregada, predominantemente parálisis cerebral. Nueve niños (15%) presentaron trastorno del sueño de fase retardada.

**Tabla 3**  
**Escala de Severidad en 60 Niños con Epilepsia**

| Puntaje      | N         |                                                 |
|--------------|-----------|-------------------------------------------------|
| 10           | 1         | Encefalopatía epiléptica con ondas de supresión |
| 9.83         | 1         | Síndrome de Dravet                              |
| 9.75         | 9         | Síndrome de Lennox-Gastaut                      |
| 9.5          | 6         | Síndrome de West                                |
| 8.5          | 9         | Epilepsias mioclónicas astáticas                |
| 8            | 28        | Otras epilepsias sintomáticas no definidas*     |
| 7.92         | 1         | Síndrome de Landau Kleffner                     |
| 7.83         | 1         | Epilepsia con espigas continuas del sueño lento |
| 6.55         | 4         | Epilepsias criptogénicas focales                |
| <b>Total</b> | <b>60</b> |                                                 |

\*Generalizadas y focales

**Tabla 4**  
**Comorbilidad Neurológica en 60 Niños con Epilepsia Resistente**

|                      | N         | %           |
|----------------------|-----------|-------------|
| RM* leve             | 8         | 13.3        |
| RM moderado          | 9         | 15          |
| RM severo            | 9         | 15          |
| RM severo + PC*      | 13        | 21.6        |
| RM severo + autismo  | 6         | 10          |
| RM más otro          | 4         | 6.6         |
| DA* o hiperactividad | 7         | 11.6        |
| CI normal + jaqueca  | 1         | 1.6         |
| CI normal            | 3         | 5           |
| <b>Total</b>         | <b>60</b> | <b>99.1</b> |

\*RM = retardo mental, PC = parálisis cerebral, DA = déficit atencional

De acuerdo a la tabla 5, de 44 pacientes tratados sólo con medicamentos, en 29 (65.9%) de ellos la respuesta a los AE fue buena o excelente. De los 10 niños operados, 7 tuvieron respuesta buena o excelente. De 6 niños que recibieron dieta cetógena 3 tuvieron una respuesta buena o excelente. Durante la evolución una paciente, portadora lipofuscinosis y mal control de crisis falleció de muerte súbita a los 9 años de edad.

**Tabla 5**  
**Respuesta según Intervención en 60 Niños con Epilepsia Resistente**

| Tipo         | AE        |      | Cirugía+AE | DC + AE  | Total     |
|--------------|-----------|------|------------|----------|-----------|
|              | N         | %    | N          | N        |           |
| Mala         | 12        | 27.2 | 3          | 3        | 18        |
| Aceptable    | 3         | 6.8  | -          | -        | 3         |
| Buena        | 17        | 38.6 | 2          | 1        | 20        |
| Excelente    | 12        | 27.2 | 5          | 2        | 19        |
| <b>Total</b> | <b>44</b> |      | <b>10</b>  | <b>6</b> | <b>60</b> |

AE = antiepiléptico. DC = dieta cetógena. Evaluación de la respuesta ver en pacientes y métodos.

La tabla 6 expone los AE que utilizados que después de ser introducidos originaron una respuesta buena o excelente. La mayoría de ellos son nuevos AE. En un paciente la indicación de lamotrigina con levetiracetam controló satisfactoriamente las crisis. En 5 niños resistentes en los que no se habían utilizados todas las posibilidades de los AE de primera generación, su introducción logró dominar las crisis.

**Tabla 6**  
**Antiepilépticos Utilizados en 60 Niños con Epilepsia Resistente que Originaron una Respuesta Buena o Excelente**

| Antiepiléptico  | N         |
|-----------------|-----------|
| Lamotrigina     | 13        |
| Topiramato      | 4         |
| Primidona       | 3         |
| Levitiracetam   | 3         |
| Vigabatrina     | 2         |
| Carbamazepina   | 1         |
| Acido valproico | 1         |
| Oxcarbazepina   | 1         |
| LMT+ LEV        | 1         |
| <b>Total</b>    | <b>29</b> |

LMT = lamotrigina, LEV = levetiracetam

## Discusión

Esta investigación se inició varios años antes del Consenso para la epilepsia fármaco resistente (2)

en el que se propone una definición de ella y los criterios para analizar el éxito o el fracaso del tratamiento. En nuestro Centro se maneja una definición desde 1996 (14, 16), sin modificaciones.

Desde entonces como ha sido sugerido (5) y en general es similar a la propuesta por el Consenso (2) y por otros autores en pacientes adultos (17, 13), como en niños (5, 12).

Por otra parte, esta investigación desde el punto de vista conceptual, especialmente en lo que se refiere a la evaluación de la respuesta favorable (buena y excelente) del AE es similar a la del Consenso (2), por cuanto, si bien no considera la “regla de los 3 tiempos”, aplica, en su defecto, al menos 12 meses sin crisis como se especificó en material y métodos. Así mismo, en la literatura tanto de adultos (2, 18, 19) como en la de niños (1, 5, 9) con plazos menores o mayores siempre evalúan el éxito de una intervención en lapsos de al menos 12 meses sin crisis y hasta incluso de 37 años (1). En relación a la evaluación de las intervenciones y la evolución de la epilepsia resistente, es necesario mencionar que las remisiones pueden ser definitivas o temporales dado el curso evolutivo de la epilepsia en algunos pacientes (1, 5, 8, 9).

Desde el punto de vista clínico los pacientes presentaron epilepsias mayoritariamente sintomáticas con crisis parciales o mixtas, cuyos EEGs mostraron actividad específica para epilepsia en todos los pacientes menos 2. Las neuroimágenes revelaron organización en un alto número de pacientes, algunos de

**Tabla 7**  
**Tratamiento en Personas con Epilepsia Resistente \***

| Autor/año      | niños/<br>Adultos | N   | sin crisis | %<br>n |
|----------------|-------------------|-----|------------|--------|
| Camfield 1996  | niños             | 38  | 7          | 18     |
| Chen 2002      | niños             | 30  | 9          | 30     |
| Selwa 2003     | adultos           | 34  | 7          | 21     |
| Berg 2006      | niños             | 83  | 11         | 13.3   |
|                | niños             | 142 | 46         | 32.4   |
| Callaghan 2007 | adultos           | 225 | 27         | 12     |
| Luciano 2007   | adultos           | 155 | 35         | 23     |
| Choi 2008      | adultos           | 180 | 20         | 11.1   |
| Devilat 2010   | niños             | 44  | 12         | 27.2   |

\*Referencias en el texto

los cuales requirieron cirugía. Estas características son relevantes por cuanto pueden constituir factores predictivos de resistencia, aunque no fue comprobado en esta investigación, pero ha sido demostrado en diferentes trabajos (1, 3, 13, 15, 5, 12).

Un grupo de pacientes presentó en algún momento de su evolución trastornos del sueño consistentes en fase retrasada. Lo anterior es de relevancia por cuanto la relación entre epilepsia sueño es indudable y se sabe que los trastornos del ciclo de sueño-vigilia son un factor desencadenante de crisis. A pesar de ello, en esta investigación no se analizó en profundidad el tema así como también no se valoró objetivamente el efecto de la melatonina que fue indicada a los 15 pacientes con trastornos del sueño. Sin embargo, tenemos la impresión que ella, sin producir efectos adversos originó una normalización de la fase retrasada del sueño (20, 21) en estos enfermos.

La comorbilidad en epilepsia es frecuente tanto en adultos como en niños, es un factor de relevancia que influye negativamente en el curso del cuadro y afecta la calidad de vida del niño y su familia (15, 22, 23). La mayoría de nuestros pacientes con epilepsia resistente presentó comorbilidades neurológicas y dentro de ellas el retardo mental de diversos grados, aislado o asociado a otra patología constituye la comorbilidad más frecuente. Lo anterior también ha sido demostrado en otras publicaciones en niños (9, 24) y en adultos (13). El retardo mental es concomitante con su cuadro epiléptico en muchos pacientes con epilepsias sintomáticas, pero no sabemos si las crisis epilépticas mismas, los factores etiológicos orgánicos o los medicamentos probados en ellos pueden alterar de manera definitiva sus funciones cognitivas.

En esta investigación fue analizada sólo parcialmente la "comorbilidad económica y social", por llamarla de algún modo y que consistiría en una minusvalía doméstica, educacional y laboral de estos pacientes. El tema, no muy estudiado en la literatura a disposición, es relevante pues 3 de cada 4 de los niños de esta investigación son dependientes o semi dependientes del adulto en actividades domésticas de vida diaria. No tenemos información del grado de escolaridad de los niños sin retardo mental y de aquellos con retardo mental leve, pero un estudio en adultos con epilepsia resistente (25) determinó que estos pacientes tenían limitado acceso a la educación universitaria y a trabajos de responsabilidad

directiva. A su vez, los pacientes con epilepsia resistente pero sin retardo mental exhibían aceptables rendimientos escolares y laborales (24). Es importante señalar que todos nuestros enfermos corresponden a grupos en los cuales la disponibilidad económica es escasa y muchas de sus familias deben asumir el alto costo de los nuevos medicamentos con gran esfuerzo, sacrificio y sufrimiento cotidiano. Es cierto que algunos niños han recibido cierto apoyo del Hospital, del Ministerio de Salud o de las Municipalidades, pero estas ayudas son por bajos montos, intermitentes y no otorgan seguridad en el prolongado tiempo de tratamiento al que deben ser sometidos los enfermos.

La Escala de Severidad de la Epilepsia (15) proporciona en un puntaje de 1 a 10 según la respuesta a los AE, la severidad de las crisis y el pronóstico a largo tiempo, reveló en la mayoría de los pacientes 8 puntos o más. Del grupo total se pudo diagnosticar con síndromes catastróficos y severos a menos de 20 pacientes, por lo que casi la mitad de ellos se inscribieron en el puntaje 8 que sólo informa sobre que las epilepsias fueron sintomáticas. Una situación de similar severidad ha sido comunicada en 64 niños con epilepsias resistentes (26) en la que en la mayoría de los pacientes no fue posible organizar los diagnósticos por síndrome. Tampoco es fácil encontrar cuadros descritos según síndromes en investigaciones de adultos a pesar de presentar epilepsias resistentes también severas (13, 25).

Sin embargo, no solamente la severidad, lo sintomático o el tipo de síndrome proporciona un pronóstico pues otros factores como la respuesta al primer AE usado tanto en adultos (3) como en niños (4) pueden dar una orientación acerca de la severidad que tendrá la epilepsia. Es necesario mencionar que en el adulto una buena respuesta al primer AE se obtiene en el 63% y en los niños en el 83%. Las razones de esta diferencia podrían residir en que la metodología y las poblaciones son diferentes, y especialmente la mayor prevalencia de epilepsias llamadas "benignas" en los niños.

La respuesta al tratamiento es variable según la exigencia para analizar la respuesta al AE. Es así, que un poco más de un tercio de los pacientes de esta investigación, como lo muestra la tabla 5 tuvieron una respuesta que fue catalogada de buena, es decir con una disminución de la frecuencia de crisis de entre 71 a 99%, lo cual es superior al 50 o más por ciento

que se señala para determinar la bondad de un AE (5, 25). Esto sugiere que si no se puede obtener que el enfermo permanezca libre de crisis, por lo menos es necesario esforzarse para disminuirle la frecuencia e intensidad de los episodios lo que redundará en mejorar su calidad de vida.

En un tercio de los pacientes la respuesta a los AE fue excelente, es decir, quedaron sin crisis y si se consideran los niños con respuesta buena constituyendo una respuesta "favorable", se puede destacar que dos tercios de estos niños con epilepsia resistente respondieron de manera adecuada a los AE. La respuesta se mantuvo al menos un año, pero el tiempo de observación del grupo total de estos reexponentes fue en promedio de poco menos de 3 años. La literatura disponible exhibida en la Tabla 7 sugiere que los pacientes, adultos y niños, con epilepsia resistente a fármacos pueden revertir su situación en magnitudes variables entre el 10 a 30%. Aunque las cifras expresan un rango relativamente amplio, pareciera que los niños responden más favorablemente que los adultos, alcanzando porcentajes de hasta un 30% a los que los adultos no se acercan. Probablemente la plasticidad del cerebro inmaduro de los niños puede permitir una mejor respuesta a los AE. Sin embargo, es necesario destacar que no es fácil comparar nuestros resultados con otras casuísticas por que los pacientes resistentes no constituyen un grupo homogéneo: distintos tipos de epilepsia, de tratamientos, diferentes definiciones de resistencia, diferentes lapsos de observación postintervención, distinta metodología de análisis, etc. (12). Por otra parte estos resultados deben tomarse con precaución por cuanto las remisiones pueden ser temporales (8), fluctuantes (12) o presentarse a tan largo plazo como 35 años (1) o 15 años (11, 24).

En el tratamiento de los pacientes se utilizaron AE de primera generación y algunos nuevos AE los que lograron controlar las crisis de manera favorable en 29 enfermos. Es importante destacar que los mismos AE que logran tener éxito en algunos pacientes, no lo tienen en otros como ha sido observado en diferentes series (17, 25). Para lo anterior no tenemos explicación, pero es probable que ella resida en la farmacogenética y en la farmacogenómica (27, 28, 29). Es importante destacar que algunos pacientes de esta serie disminuyeron importantemente sus crisis o quedaron sin ellas por la intervención de AE de primera generación que no habían sido indicados previamente. Lo anterior sugiere el tratamiento far-

macológico de la epilepsia farmacorresistente debe iniciarse y proseguir hasta agotar los AE de primera generación disponibles.

A un grupo de 10 pacientes se les practicó cirugía de la epilepsia después de haber fracasado al menos 2 AE y haberse realizado un estudio prequirúrgico (30). La mitad ellos respondieron excelentemente con clase I de Engel después de la intervención y otros 2 tuvieron una apreciable mejoría. Lo anterior está de acuerdo con la cifras de la literatura (30) y destaca la contribución de la cirugía a la epilepsia resistente, pero es necesario insistir que el éxito de la cirugía es fuertemente dependiente del estudio prequirúrgico para el cual es necesario implementar refinadas técnicas de diagnóstico. Cuando fue necesario a estos pacientes se les practicó resección de la lesión y a algunos, callosotomía. Dado que la definición de resistencia empleada incluyó un corto período de observación para establecer el diagnóstico de resistencia, los enfermos fueron enviados para estudio prequirúrgico precozmente después de la falla de los AE y la detección de anomalías en la neuroimagen. Lo anterior puede estar en relación al buen resultado de esta intervención (30).

La dieta cetogénica es otra alternativa de manejo de la epilepsia resistente sin posibilidad quirúrgica que consiste en ofrecer al enfermo una alimentación rica en grasas, adecuada en proteínas y baja en hidratos de carbono. Un pequeño grupo de pacientes de esta investigación recibió dieta cetogénica con éxito en un tercio de ellos, similar a una publicación de nuestro Centro, en la que 5 de 21 niños estaban sin crisis a los 18 meses de observación (31). Nuestros pacientes toleraron bien la dieta, pero algunos enfermos pueden presentar desnutrición, alteraciones en el perfil lipídico y litiasis renal entre otras complicaciones (31). El mecanismo de acción no se conoce a pesar que la dieta se utiliza desde hace cerca de 90 años. La indicación de dieta cetogénica a nuestros pacientes se realizó por la dificultad en controlar sus crisis epilépticas pero es necesario considerar que existen algunos cuadros en los cuales la dieta ha sido particularmente beneficiosa (32).

Esta investigación presenta algunas limitaciones derivadas del hecho que sólo algunos pacientes fueron examinados con EEG video (8), el período de observación de los que respondieron debió haber sido más prolongado (8, 17) y el número pacientes es

pequeño (25). A pesar de ello se puede concluir que este grupo de niños con epilepsia resistente, cuya definición no se modificó durante el transcurso de la investigación, se caracteriza por presentar pacientes con epilepsias de inicio precoz, crónicas, sintomáticas, severas, con organicidad cerebral, dependencia del adulto en actividades de vida diaria y frecuentes y graves comorbilidades neurológicas y económico-sociales. Desde el punto de vista terapéutico un tercio de los niños respondió con libertad de crisis a las intervenciones consistentes en AE, cirugía o dieta cetógena y otro tercio no respondió a ninguno de esos tratamientos. Lo anterior sugiere que a pesar de la gravedad de estas formas de epilepsia, trabajar con el paciente y su familia para encontrar la intervención terapéutica más adecuada permite tener éxito para mejorar las condiciones de vida de algunos de los enfermos. La posibilidad de contar con nuevos AE, cirugía, dieta y un policlínico de epilepsia resistente son indicadores que facilitan la acción terapéutica. Sin embargo, se necesitan más investigaciones y a más largo plazo para determinar la estabilidad de nuestros resultados.

#### **Agradecimientos**

Los autores agradecen a las doctoras Ximena Carrasco, Verónica Buron, Daniela Triviño y Carolina Alvarez por permitir que algunos de sus pacientes participen en esta investigación.

#### **Bibliografía**

1. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, longterm population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-624.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2009; 1-9 (Published Online: Nov 22 2009 10:25AM) DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x; (Consulted Online: Marzo 31, 2010).
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
4. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug?. *J Pediatr* 1997; 131: 821-824.
5. French JA. Refractory epilepsy: Clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 1); 3-7.
6. Devilat M, Rivera G, Gómez V, Sepúlveda JP. Mortalidad en niños con epilepsia. Estudio clínico prospectivo. *Rev Neurol* 2004; 38: 607-614.
7. Devilat M, Rivera G, Gómez V, Sepúlveda JP. Clínica y comorbilidades en niños con epilepsia fallecidos de muerte súbita. *Revista Chilena de Epilepsia* 2007; 8: 4-13.
8. Choi H, Heiman G, Pandis D, Cantero J, Resor S et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: A cohort study. *Epilepsia* 2008; 49: 1440-1445
9. Chen LS, Wang N, Lin M. Seizure outcome of intractable partial epilepsy in children. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 282-287.
10. Aso K, Watanabe K. Limitations in the medical treatment of cryptogenic or symptomatic localization-related epilepsies of childhood onset. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 9): 18-20.
11. Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) Generalized epilepsies: A population-based study. *Epilepsia* 2007; 48: 1128-1132
12. Berg AT, Virey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60: 73-79
13. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Du-jols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-1238.
14. Devilat M, Carrizosa J. Epilepsia refractaria médica en niños, visión retrospectiva sobre su diagnóstico y manejo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 1996; 34: 241-246.
15. Dunn DW, Buelow JM, Austin JK, Shinnar S, Perkins SM. Development of Syndrome Severity Scores for Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 661-666.
16. Devilat M, Carrizosa J. Refractory medical epilepsy: Treatment and follow up with Schmidt's Scale. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 7): 9.
17. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French J. Likelihood of seizure in adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-389
18. Selwa LM, Schmidt SL, Malow BA, Beydoun A. Long-term outcome of nonsurgical candidates with medically refractory localization-rela-



- ted epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 1568-1572.
19. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-381.
  20. Santin J, Godoy J. Epilepsia, sueño y trastornos del sueño. *Revista Chilena de Epilepsia* 2007; 8: 32-37.
  21. Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Rev Neurol* 2009; 48: 245-254.
  22. John M, Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology* 2004; 62(Suppl 2): 17-23.
  23. Weitzman M. Niños con epilepsia: Comorbilidad y situación escolar. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2006; 17: 23-29.
  24. Huttenlocher PR, Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28: 699-605.
  25. Rufo-Campos M, Sancho-Rieger J, Peña P, Masramon X, Rejas-Gutiérrez J. Pautas terapéuticas en el paciente con epilepsia farmacoresistente en consultas ambulatorias de neurología y epilepsia en España. *Rev Neurol* 2008; 47: 517-524.
  26. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K: Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 9): 14-17.
  27. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1-23
  28. Herranz JL. Farmacogenética, farmacogenómica y terapia antiepiléptica Individualizada. *Rev Neurol* 2006; 43(Supl 1): 43-49
  29. Armijo JA, Adin J, Sánchez MB: Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2006; 43(Supl 1): 17-41.
  30. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, Mai R, Nobili L et al . Epilepsy surgery in children: Results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 65-72
  31. Raimann X, Marín V, Buron V, Devilat M, Ugalde A. Dieta cetogénica en epilepsia refractaria: eficacia, evolución y complicaciones a largo plazo. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 477-481.
  32. Kossof EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304-317.