

Epilepsias refractarias

Alba Gabaldón, Juan José Nieto, Patricia Smeyers

Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Gabaldón A, Nieto JJ, Smeyers P. Epilepsias refractarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:441-448.



1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más frecuente en la infancia después de la cefalea. A pesar de los avances en el manejo y tratamiento de los pacientes con epilepsia y del descubrimiento constante de fármacos antiepilépticos (FAE) de nueva generación, existe un porcentaje de pacientes en los que no se consigue un adecuado control de las crisis con el tratamiento inicial.

La epilepsia refractaria y su comorbilidad suponen un importante problema de salud pública, por lo que es importante que el pediatra de Atención Primaria esté implicado en el manejo de estos pacientes.

2. DEFINICIÓN

Durante años no ha existido una definición clara para el término epilepsia refractaria. En 2009, la ILAE propuso una definición con el objetivo de mejorar la atención al paciente y facilitar la investigación clínica.

El marco general de esta definición comprende dos niveles. Un primer nivel en el que se categoriza el resultado de la intervención terapéu-

tica y en el cual se sustenta el segundo nivel, que proporciona una definición de la epilepsia resistente a fármacos basada en el número de intervenciones que resultaron en un fracaso del tratamiento.

2.1. Nivel 1

Hace referencia al resultado de la intervención terapéutica según el control sobre las crisis. Así, se clasificaría al paciente como **libre de crisis con fallo del tratamiento**. Posteriormente, se subdivide en A, B o C en función de la aparición de efectos adversos, como recoge la **Tabla 1**.

Tabla 1. Esquema para la categorización del resultado de la intervención terapéutica.

Control de las crisis	Aparición de efectos adversos	Categoría
1. Paciente libre de crisis	a. No	1A
	b. Sí	1B
	c. Indeterminado	1C
2. Fallo del tratamiento	a. No	2A
	b. Sí	2B
	c. Indeterminado	2C
3. Indeterminado	a. No	3A
	b. Sí	3B
	c. Indeterminado	3C

Para obtener resultados de libertad de crisis o fallo terapéutico, la intervención terapéutica deberá ser apropiada y aplicada de modo adecuado. Si falta alguno de estos requisitos, se clasifica el resultado del tratamiento como **indeterminado**.

Para que la intervención sea considerada apropiada, el fármaco elegido debe haber demostrado su efectividad, para el tipo de crisis y la epilepsia del paciente, en estudios controlados aleatorizados. Por otro lado, para una aplicación adecuada del fármaco, este se ha de administrar a una dosis y durante un tiempo suficientes, sin que se considere adecuada, por tanto, una intervención en la que se suspenda el tratamiento por aparición de efectos adversos antes de alcanzar la dosis de mantenimiento o al poco tiempo de haber sido alcanzada. Para poder valorar estos dos factores, es necesario reflejar en la historia clínica una serie de datos mínimos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Conjunto de datos mínimo para determinar si la intervención terapéutica es informativa.

- Naturaleza de la intervención (p. ej.: tipo de fármaco)
- Modo de aplicación (p. ej.: formulación, dosis, intervalo dosis, cumplimentación)
- Duración de la exposición
- Aparición de crisis o efectos adversos durante la intervención terapéutica
- Optimización o intento de optimización de la dosis
- Razón(es) para cesar el tratamiento:
 - Control sintomático no satisfactorio
 - Efectos adversos
 - Ausencia de crisis a largo plazo
 - Razones psicosociales (p. ej.: embarazo...)
 - Razones administrativas (p. ej.: pérdida de seguimiento...)
 - Cuestiones financieras (p. ej.: no pueden costear el tratamiento...)
 - Preferencias del paciente/cuidador
 - Otras razones

La categoría **paciente libre de crisis** se define como la ausencia de crisis durante al menos tres veces el intervalo libre de crisis previo a la intervención o durante 12 meses, considerando el intervalo que sea más largo de los dos. Si el paciente permanece libre de crisis durante tres veces el intervalo entre crisis previo al tratamiento, pero menos de 12 meses, se clasificará como **indeterminado**; si tiene una nueva crisis antes del periodo de 12 meses, se clasificará como **fallo del tratamiento**, aunque la frecuencia de las crisis se haya reducido con respecto a la situación previa. Esto es así porque se entiende que la intervención terapéutica ha de llevar a una reducción significativa de la frecuencia o gravedad de las crisis, cercana a la ausencia completa de estas.

2.2. Nivel 2: definición de epilepsia refractaria o resistente a fármacos

La epilepsia refractaria puede ser definida como aquella en la que fallan dos intervenciones farmacológicas seleccionadas, siendo estas adecuadas y bien toleradas (en monoterapia o en combinación), para obtener ausencia mantenida de crisis. Esta definición está sujeta a revisión conforme esté disponible evidencia de mayor calidad en futuros estudios.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de la epilepsia dentro de la edad pediátrica en Europa se estima en un 5,5% (3,4-9,3%), y la incidencia mundial entre 0,5 y 8 por cada 1000 niños al año, siendo mayor en el primer año de vida que en el resto de la vida.

Respecto a la epilepsia refractaria, aunque es difícil establecer su prevalencia por tratarse de

una entidad infradiagnosticada y por la heterogeneidad en cuanto a su definición, se calcula que se encuentra en torno al 30-35% de los pacientes epilépticos.

Existen distintos factores de riesgo que pueden ayudarnos a predecir la respuesta al tratamiento en un paciente epiléptico. Es importante conocerlos para una adecuada orientación terapéutica y pronóstica.

En 2019, se publicó un metaanálisis con el objetivo de identificar los factores de riesgo para desarrollar una epilepsia refractaria. Se identificaron los siguientes:

- La alteración en el electroencefalograma (tanto la presencia de ondas lentas como de descargas epileptiformes).
- Haber presentado un estatus epiléptico.
- Epilepsia de etiología sintomática.
- La presencia de crisis febriles.
- Presentar distintos tipos de crisis.

No se consideraron factores de riesgo: el fracaso a corto plazo del tratamiento, el retraso psicomotor ni una alta frecuencia de crisis inicial.

En la práctica, se conoce que ciertos síndromes epilépticos de comienzo infantil llevan implícita una mala evolución. Las epilepsias de comienzo precoz asociadas a deterioro neurológico incluyen encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo de inicio precoz (en el primero y segundo año de vida). Así, el síndrome de West, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut son el paradigma de mala

evolución respecto a la epilepsia, que tiende a cronificarse y ser resistente al tratamiento farmacológico.

Además, las patológicas estructurales suelen ocasionar con más frecuencia una epilepsia refractaria: malformaciones del desarrollo cortical, lesiones hipóxico-isquémicas, quistes porencefálicos, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones vasculares y tumores.

4. MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON EPILEPSIA REFRACTARIA

Es importante la identificación precoz de estos pacientes, con el fin de que sean derivados de forma preferente a unidades especializadas en tratamiento de la epilepsia.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar y orientado a monitorizar funciones como la cognición, el comportamiento, el sueño y la alimentación, ya que la repetición de las crisis influye muy negativamente en dichas funciones. Además, ciertos fármacos, y especialmente en politerapia, requieren un seguimiento clínico y analítico (**Tabla 3**).

En cuanto al estudio de estos pacientes, dada la heterogeneidad de las etiologías, no existen unas pruebas estandarizadas a realizar y

Tabla 3. Potenciales efectos adversos en pacientes en tratamiento con FAE.

Fármaco	Efectos adversos a monitorizar
Carbamazepina	Aplasia medular
Ácido valproico	Hepatitis tóxica
Levetiracetam	Alteraciones conductuales

se debe individualizar en cada caso. Sin embargo, hay una serie de exploraciones básicas comunes (Tabla 4).

5. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA REFRACTARIA

5.1. Terapia farmacológica (FAE). Principios de la politerapia racional

Los pacientes con epilepsia refractaria precisan habitualmente la combinación de varios FAE para lograr el objetivo terapéutico (politerapia). Podemos definir la politerapia racional como la asociación de fármacos antiepilépticos basada en el conocimiento de su mecanismo de acción, espectro terapéutico, eficacia, tolerabilidad e interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con la finalidad de obtener mayor eficacia y menor toxicidad. En el caso del paciente pediátrico, además, hay que tener en cuenta el síndrome epiléptico y los efectos sobre el crecimiento y la cognición.

Existen unas recomendaciones generales para combinar estos fármacos (Figura 1):

- Revisar los FAE ya probados y los actuales, comprobando la dosis a la que se han pautado y la aparición de efectos adversos.
- Seleccionar un FAE con mecanismo de acción y perfil de toxicidad distintos al FAE ac-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento con politerapia con FAE.

1. Asegurarse de dar dosis óptima del FAE de base
2. Añadir 2.º FAE con mecanismo de acción distinto
3. Evitar combinar FAE con mismo mecanismo de acción
4. Titular el nuevo FAE lento y con cuidado
5. Valorar reducir dosis del 1.º FAE
6. Reemplazar el FAE menos efectivo si la respuesta es mala para intentar biterapia
7. Si fracaso, añadir un 3.º FAE con distinto mecanismo de acción
8. Si fracaso, plantear otras terapias

tual. Optar por FAE apropiados para el tipo de epilepsia y crisis del paciente, así como por combinaciones con las que se pueda lograr sinergia.

- Se evitarán combinaciones en las que el mecanismo de acción y el perfil de toxicidad se solapen; también aquellos que potencialmente puedan agravar las crisis según el tipo de epilepsia.
- Introducir el nuevo FAE mediante una escala progresiva de dosis. Es necesario considerar que algunas combinaciones de FAE pueden desencadenar graves efectos adversos, especialmente si la subida de dosis se hace demasiado rápido, como es el caso de la adición de lamotrigina a una pauta con valproico o viceversa (síndrome de Steven-Johnson).

Tabla 4. Pruebas complementarias comunes en pacientes con epilepsia refractaria.

Estudios neurofisiológicos	Estudios de neuroimagen	Otros estudios*
1. EEG de vigilia y sueño	1. RMN cerebral con protocolo de epilepsia	1. Estudios genéticos
2. Monitorización prolongada de vídeo-EEG	2. Estudios de medicina nuclear (PET/SPECT)*	2. Estudios metabólicos

*Se realizarán en función de la etiología sospechada.

- Se mantendrá el número mínimo de FAE en combinación con los que se consiga el objetivo terapéutico. En general, no se recomienda asociar más de tres FAE, dado el aumento de toxicidad junto al escaso aumento de eficacia en la mayoría de los casos. En ocasiones, la frecuencia de las crisis mejora cuando se reduce el número de FAE en politerapia.
- Valorar la retirada del FAE que tanto el profesional como la familia consideren menos efectivo.
- Se recomienda mantener la dosis terapéutica del FAE en retirada hasta alcanzar la dosis de mantenimiento del nuevo FAE; posteriormente, retirar lentamente. El objetivo es evitar la exacerbación de las crisis/estatus epiléptico durante el cambio de FAE. En caso de que el FAE previo haya ocasionado efectos adversos, su retirada podrá hacerse más rápidamente.
- Intentar simplificar pautas y posología para conseguir una cumplimentación óptima.

5.2. Cannabidiol

El cannabidiol es un componente del cannabis que ha demostrado eficacia para el tratamiento de pacientes con síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut, por lo que está aprobado para estas indicaciones en > 2 años. Su efecto inhibitor sobre enzimas hepáticos encargados del metabolismo de otros FAE hace recomendable una monitorización más estrecha de los niveles séricos de estos, así como de la función hepática. Algunos de sus efectos adversos son diarrea, fatiga, somnolencia y cambios en el apetito.

5.3. Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es aquella que contiene una alta proporción en lípidos, es adecuada en proteínas y baja en hidratos de carbono, con el objetivo de provocar cambios metabólicos relacionados con el ayuno (cambios en la producción de cuerpos cetónicos, insulina, glucosa, glucógeno y ácidos grasos libres). Se desconoce cuál de estos cambios metabólicos es el responsable de la disminución del número de crisis, probablemente tratándose de un mecanismo multifactorial.

Se considera de primera línea de tratamiento en la epilepsia secundaria al déficit del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1) y se debe considerar en encefalopatías epilépticas junto con fármacos de base como terapia complementaria cuando han fallado al menos dos FAE. Previo a su inicio se han de descartar la presencia de algunas enfermedades metabólicas, como la deficiencia de piruvato carboxilasa o los trastornos de la cetogénesis, entre otros.

5.4. Inmunoterapia

Algunos síndromes epilépticos pueden incluir mecanismos inmunes en su etiopatogenia y, por tanto, responder a tratamientos inmunomoduladores como la corticoterapia o las inmunoglobulinas. Existe escasa evidencia procedente de estudios observacionales para el uso de este tratamiento en síndromes como la encefalitis de Rasmussen, el síndrome de Landau-Kleffner y el estatus epiléptico eléctrico durante el sueño. En cambio, para el tratamiento del síndrome de West hay evidencia de la efectividad de la ACTH o la prednisolona como medidas de primera línea. En general, el empleo de estas terapias

se restringe a pacientes seleccionados, con epilepsia que no ha respondido a otras líneas de tratamiento.

5.5. Cirugía de la epilepsia

Debe considerarse, independientemente de la edad, en pacientes con crisis persistentes con gran impacto sobre su vida y que interfieran significativamente en su desarrollo cognitivo y psicosocial. Se ha de evaluar si el paciente es candidato para este tratamiento, tratando de identificar mediante exploraciones complementarias el área epileptógena y la zona a intervenir de manera segura. El procedimiento dependerá del tipo y la localización de las crisis.

- Cirugía resectiva: variará según se trate de una afectación focal (lesionectomía, lobectomía) o afecte de manera difusa a un hemisferio (hemisferectomía).
- Callosotomía: sobre todo para crisis atónicas en encefalopatías epilépticas.
- Estimulación del nervio vago: se trata de un tratamiento neuromodulador cuyo mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Se considera en pacientes refractarios al tratamiento FAE y a la dieta cetogénica y que no son candidatos para cirugía resectiva o que tras esta no se ha logrado la mejoría esperada.

6. COMORBILIDAD, COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO EN EPILEPSIA REFRACTARIA

Los pacientes con epilepsia, y especialmente aquellos con epilepsia refractaria, tienen una incidencia mayor de ciertas patologías con respecto a la población general (**Tabla 5**). Además

Tabla 5. Patologías médicas con aumento significativo de la incidencia en pacientes epilépticos.

1. Patología musculoesquelética	8. Patología reumática (artritis)
2. Alteraciones gastrointestinales	9. Obesidad
3. Patología respiratoria	10. Diabetes
4. Dolor crónico	11. Infecciones
5. Accidentes cerebrovasculares	12. Fracturas
6. Migraña	13. Alergia
7. Neoplasias	

de la propia patología, también se debe tener en cuenta la morbilidad asociada al uso de múltiples FAE. Por ejemplo, el uso prolongado de FAE se ha relacionado con alteraciones del metabolismo mineral óseo y con el déficit de vitamina D, por lo que debe ser estudiado y suplementado si procede en estos pacientes.

Por otro lado, es frecuente que los pacientes con epilepsia refractaria tengan algún tipo de alteración en el desarrollo psicomotor, independientemente de la etiología, simplemente atribuido a las crisis repetidas con el consecuente daño neuronal y afectación de las conducciones neuronales durante el neurodesarrollo. Además, se ha demostrado que los pacientes con peor control de las crisis y aquellos con crisis generalizadas tienen una mayor afectación cognitiva.

También encontramos en estos pacientes un aumento de la incidencia en la patología de tipo psiquiátrica y conductual, con una mayor tasa de TDAH, trastornos del espectro autista, ansiedad y depresión.

En cuanto a las complicaciones, debemos tener en cuenta en estos pacientes la elevada tasa de accidentes y traumatismos (caídas, fracturas,

traumatismos craneoencefálicos, etc.) con respecto a la población general, así como una mayor incidencia de complicaciones respiratorias (infecciones, aspiración, patología restrictiva por alteración neuromuscular, etc.) y digestivas (disfagia, vómitos, estreñimiento, etc.), que se deben tener en cuenta durante el seguimiento.

Tanto por la propia enfermedad como por la comorbilidad asociada, los pacientes con epilepsia farmacorresistente tienen un riesgo de muerte prematura superior al resto de la población, y es mayor en pacientes con epilepsia sintomática. En estos pacientes, el riesgo anual de fallecimiento se estima en torno a 4 veces mayor que en pacientes sin epilepsia. Las causas de la muerte pueden ser debidas propiamente a la epilepsia: estatus epiléptico, traumatismos o muerte súbita e inesperada en epilepsia (SUDEP, por sus siglas en inglés); o debida a complicaciones derivadas de la situación neurológica del paciente (patología respiratoria, infecciones, etc.)

La SUDEP se define como una muerte repentina, no esperada, atraumática, no debida a ahogamiento, presenciada o no presenciada, en un paciente epiléptico, en la que el estudio *post mortem* no muestra causa anatómica ni tóxica de la muerte. El mayor factor de riesgo es la presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas, y es más frecuente en pacientes con epilepsia refractaria (2-10/1000 pacientes/año frente a 1-2/1000 pacientes/año en el resto de pacientes epilépticos).

BIBLIOGRAFÍA

- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe. A systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12:245-53.

- Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59:2179-93.
- Kwan P, Schachter S, Brodie M. Drug-resistant epilepsy. *N Eng J Med*. 2011;365:919-26.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome [internet]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>
- Lambruschini Ferri N, Gutiérrez Sánchez A. Dieta cetogénica. Aspectos clínicos. Aplicación dietética. Barcelona: Hospital Sant Joan de Déu; 2012.
- Schachter S. Overview of the management of epilepsy in adults [internet]. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults>
- Schachter S. Vagus nerve stimulation therapy for the treatment of epilepsy [internet]. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vagus-nerve-stimulation-therapy-for-the-treatment-of-epilepsy>
- Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol*. 2009;4:663-68.
- Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*. 2017;19:1-9.

- Sirven J. Evaluation and management of drug-resistant epilepsy [internet]. En: UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-drug-resistant-epilepsy?search=the-ketogenic-diet-and-other-dietarytherapies-for-the-treatment-of-epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Smeyers Durá P. Politerapia racional en niños: necesidades y perspectivas futuras. Revista Grupo Epilepsia SEN. Enero 2015;11.
- Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Refractory seizures and prognosis [internet]. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-refractory-seizures>
- Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1563-9.
- Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16402.
- Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16:611-21.