

MANEJO PRÁCTICO DE LAS EPILEPSIAS FARMACORRESISTENTES EN PEDIATRÍA

ROBERTO H. CARABALLO

Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Resumen La prevalencia de las verdaderas epilepsias farmacorresistentes (EFR) en la población general es el 20% aproximadamente. El grupo de trabajo perteneciente a la *International League Against Epilepsy* definió a las EFR como la falla en el control de las crisis al tratamiento con dos fármacos bien tolerados y adecuadamente seleccionados, en monoterapia o en combinación. Las EFR pueden dividirse en dos grandes categorías: las pseudo resistentes a los fármacos (RF) y las verdaderamente RF. Las epilepsias pseudo RF corresponden a aquellas que son incorrectamente tratadas debido a errores por parte del paciente, por deficiencias sanitarias y por error u omisión del médico. Los errores por parte del paciente son el cumplimiento irregular de la toma de los fármacos anticonvulsivos (FACs) como la distribución horaria inadecuada y una vida desordenada. Las deficiencias sanitarias corresponden por ejemplo a una mala calidad en algunos fármacos en pacientes que dejan de recibir medicamentos originales y pasan a ingerir drogas genéricas. En relación a una omisión o error de los médicos, es importante destacar que un grupo importante de pacientes remitidos a la consulta como portadores de EFR, pueden presentar trastornos paroxísticos no epilépticos incluidas crisis funcionales, errores en el reconocimiento del tipo de crisis y síndromes epilépticos como la etiología y un manejo inadecuado de los FACs y otros tratamientos. Consideramos imprescindible el estudio sistemático de los pacientes con EFR a través de un equipo multidisciplinario, por lo cual creemos que un número considerable de pacientes se beneficiarán si se realiza un diagnóstico correcto temprano y un tratamiento integral adecuado.

Palabras clave: epilepsia, etiología, diagnóstico, farmacorresistente, tratamiento

Abstract *Management of drug-resistant epilepsies in children.* The prevalence of true drug-resistant epilepsy (DRE) in the general population is about 20%. The International League Against Epilepsy (ILAE) working group defined DRE as the failure of seizure control by adequate trials of two well-tolerated and appropriately selected drugs, either in monotherapy or in combination. DREs can be divided into two broad categories: pseudo drug-resistant (DR) and true DR. Pseudo DRE correspond to those that are incorrectly treated due to patient error, healthcare deficiencies, or physician error or omission. Errors on the part of the patient are irregular compliance with the intake of antiseizure medications (ASMs) such as inadequate time distribution of the ASMs and an unhealthy lifestyle. Healthcare deficiencies are related, for example, to the poor quality of some drugs in patients who stop receiving original drugs and switch to generic drugs. Regarding omissions or errors by physicians, it is important to note that a significant group of patients referred to the clinic as having DRE may have non-epileptic paroxysmal disorders, including functional seizures, errors in the recognition of the type of seizures and epileptic syndromes as well as etiology, and inadequate management of the ASMs and other treatments. We consider it essential to systematically study patients with DRE in a multidisciplinary team and we believe that a considerable number of patients will benefit from an early correct diagnosis and adequate comprehensive treatment.

Key words: epilepsy, etiology, diagnosis, drug-resistant, treatment

Aproximadamente el 80% de las epilepsias pueden ser controladas con fármacos anticonvulsivos (FACs) y en más del 60% de todos los casos las crisis remiten permanentemente¹⁻⁴. Los síndromes epilépticos idiopáticos o auto-limitados, tales como la epilepsia autolimitada de la niñez con espigas centro-temporales, la epilepsia autolimitada de la niñez con sintomatología autonómica

o síndrome de Panayiotopoulos, generalmente tienen un excelente pronóstico. Así también, otras epilepsias no idiopáticas o autolimitadas (estructurales y de causa desconocidas), aunque podrían responder bien a las FACs, en menor frecuencia⁴. Los pacientes restantes varían en la respuesta al tratamiento y a menudo son denominadas epilepsias farmacorresistentes (EFR).

En estos casos las crisis se repiten a pesar de la medicación adecuada y la persistencia de las mismas tiene riesgos agregados que afectan la calidad de vida del paciente y su familia. Han sido diferentes las definiciones propuestas de EFR²⁻⁷. Consideramos importante tener en

cuenta la evolución natural de la epilepsia o síndrome epiléptico en cuestión. Esto significa que es crucial identificar los diferentes síndromes epilépticos reconocidos y las enfermedades, es decir, las epilepsias con una etiología bien determinada que se manifiestan predominantemente con crisis epilépticas propuesta en la última clasificación para elaborar un pronóstico certero⁸⁻¹². Por otra parte, no hay un límite para la remisión de las crisis, aún en los casos graves como se puede observar en algunos pacientes con retardo mental o déficit motor asociados en los que la desaparición de las crisis es tardía.

Los estudios de la frecuencia de EFR en la población general son escasos. La prevalencia de epilepsia en la población general es del 1%. Si asumimos que el 20% aproximadamente de los casos con epilepsias son resistentes, podríamos reconocer la población de niños con verdaderas EFR.

Evaluación de las epilepsias farmacorresistentes

El grupo de trabajo perteneciente a la **International League Against Epilepsy (ILAE)** definió a las EFR como la falla en el control de las crisis al tratamiento con dos fármacos bien tolerados y adecuadamente seleccionados, en monoterapia o en combinación¹³. De acuerdo a esta propuesta de definición de las EFR, nosotros creemos que luego de que un niño cumpla con estos criterios, el paso siguiente, antes de determinar los pasos terapéuticos a seguir, es definir el síndrome epiléptico o tipo de epilepsia y la etiología. Estamos convencidos que la mejor manera de definir el uso racional de los diferentes esquemas terapéuticos posibles es el reconocimiento del síndrome epiléptico. Por ejemplo, existen niños con epilepsias autolimitadas previamente denominadas idiopáticas que tienen una muy buena respuesta al tratamiento farmacológico (farmacosensibles)¹³ y, por otro lado, casos con EFR que son remediablemente quirúrgicos tales como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial, tumores benignos extirpables, displasias focales corticales, u otras⁶. En otros síndromes epilépticos la dieta cetogénica podría estar indicada como tratamiento de primera línea o ser considerada en una etapa aún más temprana, tales como la deficiencia de transportador de glucosa, síndrome de West, epilepsia con crisis mioclónica-atónica, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, y otras^{1,14-16}.

En la Tabla 1 mencionamos los tipos de epilepsia y síndromes epilépticos difusos que pueden tener chances quirúrgicas. En la Tabla 2 se describen etiologías que generalmente se acompañan con epilepsias con crisis farmacorresistentes.

Las EFR pueden dividirse en dos grandes categorías, las pseudo FR y las verdaderamente FR:

TABLA 1.– *Síndromes epilépticos difusos con chances quirúrgicas*

- Encefalopatía epiléptica infantil temprana o síndrome de Ohtahara
- Síndrome de West. Espasmos infantiles en *cluster* sin hipsarritmia
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño lento
- Crisis gelásticas asociadas a encefalopatía epiléptica y hamartoma hipotalámico

TABLA 2.– *Etiologías de epilepsias o síndromes epilépticos farmacorresistentes*

- Malformaciones del desarrollo cortical
- Tumores cerebrales
- Tumor cerebeloso y epilepsia focal de inicio temprano
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Sturge-Weber
- Malformaciones arterio-venosas
- Infecciones del sistema nervioso central
- Encefalitis inmunomediadas
- Daño cerebral estructural pre, peri o post natal post-infeccioso, metabólico, hipoxia-isquemia, vascular o post-traumático
- Causas genéticas

Epilepsias pseudo farmacorresistentes

Las epilepsias pseudo FR corresponden a aquellas que son incorrectamente tratadas debido a errores por parte del paciente, por deficiencias sanitarias y por error u omisión del médico⁷. En la Tabla 3 se mencionan los principales factores asociados a un inadecuado control de las crisis epilépticas.

Queremos enfatizar la pseudo FR a las FACs por deficiencias sanitarias tales como la mala calidad que podemos encontrar en algunos fármacos. En la práctica diaria vemos la disminución de la eficacia y una menor tolerancia a los FACs en pacientes que dejan de recibir medicamentos originales y pasan a ingerir drogas genéricas que probablemente no cumplen desde el punto de vista farmacológico con los requisitos mínimos necesarios como para que el médico pueda utilizarlas de un modo seguro. Por lo tanto, es crucial que todos los FACs cumplan con dos aspectos imprescindibles como son la biodisponibilidad y la bioequivalencia. Por otra parte, debemos estar seguros de la confiabilidad de los laboratorios para la realización de los dosajes de los FACs y que

todas las personas con epilepsias tengan una provisión regular de los FACs⁷.

En relación a una omisión o error de los médicos, es importante destacar que un grupo importante de pacientes remitidos a la consulta como portadores de EFR, en realidad son casos que presentan trastornos o síntomas

episódicos no epilépticos. Estos casos, que por error u omisión del médico son mal diagnosticados, deben ser excluidos en la evaluación de pacientes con epilepsias de difícil control (Tabla 4). Sin embargo, algunos pacientes con diagnóstico de epilepsia pueden presentar además pseudocrisis o crisis funcionales dificultando el abordaje

TABLA 3.– Principales factores responsables para un inadecuado control de las crisis epilépticas

<p>Errores del paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mal cumplimiento del tratamiento - Trastornos en la absorción y distribución de FACs - Régimen inadecuado de vida (no reconocer factores precipitantes de crisis) <p>Por deficiencia sanitaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mala calidad de FACs - Escasa confiabilidad en las pruebas de laboratorio (dosajes) - Irregularidades en la provisión de FACs en el mercado farmacéutico <p>Por error u omisión del médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el diagnóstico <ul style="list-style-type: none"> Trastornos paroxísticos no epilépticos (incluidas las pseudocrisis o crisis funcionales). Error en la clasificación del tipo de crisis Enfermedad cerebral progresiva no identificada Error en el reconocimiento de factores precipitantes Enfermedades con mioclonías u otros movimientos anormales no epilépticos Crisis epilépticas con etiología tratable (hipoglucemias, deficiencia de piridoxina, deficiencia de glut 1, deficiencia de biotinidasa, tumores cerebrales extirpables) • En el tratamiento <ul style="list-style-type: none"> Elección incorrecta de FAC Dosificación inadecuada de FAC Combinación inadecuada de FACs Interacciones medicamentosas
--

FACs: fármacos anticonvulsivos

TABLA 4.– Factores predictivos de resistencia al tratamiento con fármacos anticonvulsivos

<p>Edad de comienzo. Inicio en el primer año de vida asociado a pronóstico desfavorable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daño cerebral estructural - Retardo mental - Déficit neurológico <p>Tipos de crisis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tónicas, atónicas, espasmos infantiles - Crisis focales con actividad motora compleja - Crisis focales migrantes <p>Múltiples tipos de crisis</p> <p>Alta frecuencia de crisis y agrupadas</p> <p>Epilepsia de evolución prolongada y falla de tratamientos previos</p> <p>Anormalidades electroencefalográficas del ritmo basal</p> <p>Situación psicosocial y/o socioeconómica desfavorable</p>
--

diagnóstico y terapéutico. En este sentido, la aparición del video-EEG resulta crucial en el diagnóstico diferencial. Por otra parte, las enfermedades progresivas (errores innatos del metabolismo, neurodegenerativas, otras) como causa de crisis epilépticas deben ser previamente descartadas⁷. Además, debemos asegurarnos que la selección de los FACs y las dosis hayan sido adecuadas (Tabla 4).

Es importante enfatizar que en todo paciente menor de 2 años con crisis epilépticas de etiología no determinada debemos indicar piridoxina (200 a 400 mg/día) como tratamiento de primera elección; en algunos niños que no responden debemos agregar fosfato de piridoxal.

La tendencia actual es hacia el uso de la monoterapia. Sin embargo, en la práctica diaria resulta difícil mantener esa conducta, teniendo en cuenta que los pacientes con EFR presentan diferentes tipos de crisis epilépticas. Sabemos muy bien que el agregado de tres o más FACs dramáticamente disminuye la posibilidad de disminuir el número de crisis, siendo los riesgos más importantes que los beneficios¹¹.

Si bien la duración de los diferentes esquemas terapéuticos farmacológicos no está claramente definida y depende de cada caso en particular, sugerimos como orientación la siguiente secuencia: aumentar la dosis del FAC utilizado hasta el límite máximo tolerado; sustitución por otro FAC debe ser considerado antes de agregar otro; adición permanente de un segundo FAC de primera línea y agregado de un tercer FAC de primera o segunda línea. Podemos considerar la utilización de benzodiazepinas discontinuas como agregado al tratamiento⁷.

En algunos niños se impone la reducción del número de FACs y de la dosis de diferentes FACs o la internación y suspensión de todos los FACs con la administración de benzodiazepinas para luego incorporar otro esquema farmacológico.

Existen síndromes epilépticos claramente reconocidos como epilepsias remediadas quirúrgicamente tales como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial y otras epilepsias focales de origen estructural. La decisión quirúrgica en ocasiones debe realizarse en etapas muy tempranas, inclusive en los primeros meses de vida para evitar el impacto grave de las crisis epilépticas y/o EEG con descargas difusas y continuas sobre un cerebro en desarrollo, para evitar un deterioro que puede ser irreversible^{6,7}.

En los últimos años se han desarrollado un número importante de nuevos FACs que se han agregado a las drogas clásicas de uso habitual; sin embargo, es crucial conocer en detalle los fármacos clásicos para optimizar su indicación y el uso de los FACs nuevos incluyendo los de última generación. Otro aspecto fundamental es el concepto de la medicina de precisión o personalizada en el cual a partir de la etiología genética, particularmente en el grupo de las encefalopatías epilépticas, y con el conocimiento de los mecanismos de acción de los FACs

podemos optimizar el uso de estos últimos. El aumento de las crisis epilépticas secundario a un mecanismo paradójico de los FACs es un fenómeno bien sabido. Los dos mecanismos implicados son: a) por intoxicación (por ejemplo: aumento de crisis tónicas inducidas por las benzodiazepinas) y b) por efecto específico de las drogas (aumento o aparición de crisis mioclónicas: por el uso de vigabatrin, carbamazepina y oxcarbazepina) o la inducción del mecanismo de la sincronía bilateral secundaria en las epilepsias focales de la niñez independientemente del tipo de crisis focales y de la etiología de la epilepsia^{6,7}.

Consideramos importante mencionar que la realización de niveles séricos de FACs tiene una importancia clínica relativa y en ningún caso puede reemplazar el criterio y juicio médico. El uso no racional de dosajes séricos de FACs ha llevado a utilizar innecesariamente altas dosis en algunos pacientes y bajas dosis en casos que podrían beneficiarse con dosis mayores. Por otra parte, el análisis de los niveles séricos en pacientes con politerapia resulta poco satisfactorio debido a las interacciones medicamentosas, a diferentes mecanismos epileptogénicos en varios tipos de crisis o en diferentes pacientes⁷.

Epilepsias verdaderamente farmacorresistentes

En las epilepsias verdaderamente farmacorresistentes intratables o de difícil control las crisis epilépticas persisten a pesar del uso adecuado de FACs y de la instrumentación correcta de procedimientos diagnósticos.

La refractariedad es más común en pacientes con retardo mental, déficits neurológicos o ambos y generalmente en aquellos con lesión cerebral estructural. Algunas etiologías, tales como esclerosis tuberosa, Sturge Weber, tumores cerebrales, malformaciones del desarrollo cortical, malformaciones arterio venosas; secuelas de infecciones o trauma, son a menudo asociadas con EFR (Tabla 2)^{6,7}. Los tumores congénitos disembrionarios deberían ser sospechados en pacientes con crisis focales farmacorresistentes. Generalmente, aquellos con epilepsias secundarias a malformaciones del desarrollo cortical son refractarios al tratamiento. Sin embargo, pacientes con polimicrogiria unilateral asociada a parálisis cerebral hemiparética y epilepsia con un curso electroclínico peculiar tienen un relativo buen pronóstico¹⁷.

Evoluciones atípicas con cuadros electroclínicos peculiares en casos con epilepsia focal autolimitada de la niñez con espigas centro-temporales y síndrome de Panayiotopoulos^{1,6} han sido descritas. Estos pacientes requieren un tratamiento farmacológico adecuado con benzodiazepinas, levetiracetam, sultiamo, etosuccimida y ácido valproico, solas o en combinación. Este cuadro electroclínico peculiar asociado a espigas activadas por el sueño similar al observado en los casos con polimicrogiria

TABLA 5.– *Diferentes síndromes epilépticos farmacorresistentes*

Encefalopatía epiléptica infantil temprana (síndrome de Ohtahara)
Encefalopatía epiléptica mioclónica temprana
Epilepsia con crisis migrantes de la infancia
Síndrome de West y espasmos epilépticos en salvas sin hipsarritmia
Síndrome de Lennox-Gastaut
Estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas
Síndrome de Dravet
Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Asociación de epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas y epilepsia con ausencias
Algunas epilepsias estímulos-sensibles (epilepsia del sobresalto)
Epilepsia parcial continua (síndrome de Rasmussen y síndrome de Kojewnikov)
Afasia epiléptica adquirida y síndrome de Punta-Onda Continua durante el sueño lento

unilateral podrían beneficiarse también con el tratamiento con sultiamo o corticoides. El uso de drogas tales como carbamacepina, oxcarbazepina, fenobarbital, topiramato, o lamotrigina en este cuadro electroclínico deben evitarse o suspenderse pues induce el desarrollo de esta particular evolución^{1,7,17}.

Los avances en técnicas de imágenes, particularmente de la resonancia nuclear magnética cerebral, nos ha permitido el reconocimiento de malformaciones del desarrollo cortical, tumores de crecimiento lento, y otros trastornos neurorradiológicos no reconocidos previamente a través de la tomografía computarizada¹⁸. También ha sido crucial el aporte de la video-EEG en el diagnóstico de las crisis y síndromes epilépticos y en la definición de los diagnósticos diferenciales.

Lactantes y niños pequeños con síndrome de West, frecuentemente tienen crisis FR. No obstante, hemos observado que pacientes con síndrome de West asociados a síndrome de Down, neurofibromatosis y parálisis cerebral con leucomalacia periventricular, tuvieron un buen pronóstico^{1,6,18}.

Ciertos tipos de crisis se asocian con FR, como por ejemplo las crisis atónicas, tónica, espasmos infantiles y las crisis que ocurren agrupadas. Sin embargo, existen síndromes epilépticos familiares y no familiares en lactantes que se manifiestan con crisis epilépticas agrupadas con buena evolución^{1,6}. Otros patrones clínicos y EEG particulares como los espasmos epilépticos en salvas sin hipsarritmia y ausencias típicas de comienzo temprano antes de los tres primeros años de edad pueden ser indicadores de FR; en este último cuadro clínico-EEG debemos descartar la deficiencia de transportador de glucosa, en donde la dieta cetogénica es el tratamiento de elección⁶. El carácter de FR de una epilepsia puede

ser determinado cuando uno o más de los factores mencionados en la Tabla 4 son encontrados.

En la Tabla 5 se mencionan los síndromes epilépticos que están asociados a pronóstico desfavorable en cuanto al control de las crisis epilépticas^{6,7}. Vale destacar que en esta lista de síndromes epilépticos farmacorresistentes, el grupo más representativo corresponde a las encefalopatías epilépticas.

Conclusiones

Consideramos imprescindible el estudio sistemático de los pacientes con EFR a través de un equipo multidisciplinario, por lo cual creemos que un número considerable de pacientes se beneficiará si se realiza un diagnóstico correcto temprano y un tratamiento integral adecuado.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Caraballo R, Cersósimo R. Atlas de electroencefalografía en la epilepsia. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2010.
2. Juul-Jensen P. Epidemiology of intractable epilepsy. In: Schmidt D, Morselli P, eds. Intractable Epilepsy. New York: Raven Press; 1988, pp 5-11
3. Ohtsuka Y, Ogino T, Amano "et al". Rational treatment of refractory epilepsy in childhood. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42:443-7
4. Schmidt D. Diagnostic and therapeutic management of intractable epilepsy. In: Schmidt D, Morselli P, eds. Intractable Epilepsy. New York: Raven Press; 1986 pp 237-57.
5. Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P et al. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994; 44: 1341-43.

6. Caraballo R. *Epilepsia en Pediatría: Manejo práctico*. Editorial Panamericana, Buenos Aires. 2021
7. Caraballo R, Fejerman N. *Tratamiento de la Epilepsias*. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2009.
8. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1443-74.
9. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63:1349-97.
10. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1398-442.
11. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1333-48.
12. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 522-30.
13. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A 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.
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G y cols. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
15. Caraballo R. *Dieta cetógena en el tratamiento de la epilepsia*. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2017.
16. Caraballo R. *Estimulador del Nervio Vago en el tratamiento de las epilepsias*. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2018.
17. Caraballo R; Cersósimo R, Fejerman N. A particular type of epilepsy in children with congenital hemiparesis associated with unilateral polymicrogyria. *Epilepsia* 1999; 40 865-7.
18. Arzimanoglou A, Cross JH, Gaillard GD, Holthausen H, Jayakar P, Kahane P, Mathern G. *Pediatric Epilepsy Surgery*. Londres: John Libbey, 2016.