

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA EN NIÑOS

JUAN PABLO APPENDINO¹, CARLOS IVÁN SALAZAR²

¹Pediatric Neurology Service, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada, ²Paediatric Neurology, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Dirección postal: Juan Pablo Appendino, Alberta Children's Hospital, 28 Oki Drive NW, Calgary, AB, T3B 6A8. Canada
E-mail: jp.appendino@ahs.ca

Resumen

Aproximadamente el 30% de las personas con epilepsia será refractaria. Este manuscrito revisa las modalidades actuales y basadas en la evidencia de tratamientos no quirúrgicos para la epilepsia refractaria pediátrica, incluyendo estrategias farmacológicas y dietéticas.

Palabras clave: epilepsia, refractaria, dieta cetogénica, fármacos, niños

Abstract

Non-surgical treatment of refractory epilepsy in children

Approximately 30% of people with epilepsy will be refractory. This manuscript reviews current evidence-based non-surgical treatment modalities for pediatric refractory epilepsy, including pharmacological and dietary strategies.

Key words: epilepsy, drug-resistant, ketogenic diet, drugs, children

La epilepsia, frecuente en niños, se caracteriza por la recurrencia de crisis epilépticas espontáneas o reflejas¹. Un tercio de los pacientes son clasificados como refractarios, es decir, no responden a dos o más medicamentos anticrisis adecuados y bien administrados². El manejo de la epilepsia refractaria pediátrica es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. Esta revisión discute tratamientos farmacológicos

y nutricionales actuales, evaluando su eficacia, mecanismos y efectos secundarios. Por limitaciones, el contenido abarca más que las referencias citadas.

Tratamientos farmacológicos

En esta revisión nos vamos a concentrar en los fármacos anticrisis (ASM), (del inglés *anti-seizure medications*) más nuevos y aprobados, los cuales ofrecen menores efectos secundarios y mecanismos de acción innovadores (Tabla 1). La mayoría son útiles en crisis focales y generalizadas, aunque su aprobación es en general para crisis focales.

Brivaracetam

Es un ASM de tercera generación, eficaz en el tratamiento de diversas crisis epilépticas, especialmente en niños. Se absorbe rápidamente, alcanzando su pico plasmático en 1-2 horas y tiene una vida media de 7-8 horas. Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal. La combinación con cannabidiol puede aumentar significativamente sus niveles plasmáticos. Los estudios han demostrado su eficacia, logrando más del 50% de reducción en las crisis y un 24% de pacientes libres de crisis, particularmente en casos de crisis focales. Los efectos secundarios

Tabla 1 | Fármacos anticrisis recientemente introducidos y que se desarrollan en el artículo

	Fármacos anticrisis				
	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Dosificación	Efectos secundarios o "perlas"	Mecanismo de acción
Brivaracetam	1-2 mg/Kg/día	<50Kg: 3-6 mg/Kg/día >50Kg: 200-300 mg/día	BID	Tolerado (¿comportamiento?)	Alta afinidad SV2A, no afecta calcio o sistema GABAérgico
Cannabidiol	2.5 mg/Kg/día	10-30 mg/Kg/día	BID	Solución oral en SLG, SD, CET. Interacción con ASMs	Podría modular CB1, CB2, GPR55, TRPV1, adenosina.
Cenobamato	0.25-0.5 mg/Kg/día	<40Kg: 4 mg/Kg/día >40Kg: 200-300 mg/día	QHS	DRESS. Incrementos cada 14 días	Canales de sodio + GABA receptores
Eslicarbazepina	10 mg/Kg/día	10-30 mg/Kg/día (máx. 1200 mg/día)	OD	Poca hiponatremia y alergia.	Canales de sodio (voltaje)
Everolimus	5 mg/m ² /dosis	Ajustar con base a niveles en sangre Nivel terapéutico: 5-15 ng/mL	OD	Estomatitis, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, nasofaringitis	Inhibe la vía mTOR
Fenfluramina	0.2 mg/Kg/día	Con STP: 0.4 mg/Kg/día (máx. 17 mg/día) Sin STP: 0.7 mg/Kg/día (máx. 26 mg/día)	BID	En SD y SLG. Dosis elevadas pueden producir valvulopatía.	Efecto serotoninérgico (varios receptores, σ -1)
Ganaxolona	< 28kg 18 mg/Kg/día >28kg 150 mg/dosis (450 mg/día)	< 28kg 63 mg/Kg/día 600 mg/dosis (1800 mg/día)	BID-TID	Somnolencia. Posibilidad ideación suicida	Potencia función de receptores GABA-A y activa receptores GABA-A sinápticos
Lacosamida	2 mg/Kg/día	7.5-15 mg/Kg/día	BID	Realizar ECG previo al inicio de tratamiento	Incrementa la inactivación lenta de los canales de sodio
Perampanel	1 mg/día	<20Kg: 2-4 mg/día 20-30Kg: 4-6 mg/día >30Kg: 4-12 mg/día	QHS	Administrar inmediatamente antes de dormir (agitación).	Antagonista receptor AMPA

ASM: fármacos anticrisis; BID: dos veces al día; CBZ: clobazam; CET: complejo de escleriosis tuberosa; OD: una vez al día; QHS: dosis antes de dormir; SD: síndrome de Dravet; SLG: síndrome de Lennox-Gastaut; STP: estiripentol; SV2A: proteína vesicular sináptica 2A; TID: tres veces al día; VPA: ácido valproico³⁻⁶

comunes incluyen somnolencia, irritabilidad y disminución del apetito, y se ha reportado una retención del 78% después de un año de tratamiento³⁻⁵.

Cenobamato

El cenobamato ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de crisis focales en

adultos, aunque su uso en niños está en investigación y se considera *off-label*. Es un monocarbamato que, a diferencia del felbamato, presenta menos efectos secundarios graves, aunque se han reportado reacciones alérgicas importantes como el síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Por ello, se recomienda una introducción gradual y obser-

vacación cuidadosa. Su efectividad es notable, con un 19%-31% de pacientes libres de crisis y una reducción significativa (>50%) en el 52%-62.5% de los casos. Los efectos secundarios incluyen ataxia, mareos y sedación, principalmente debido a interacciones con otros medicamentos, lo que puede requerir ajustes en las dosis de otros anticonvulsivos³⁻⁵.

Cannabidiol

Una formulación purificada de cannabidiol (CBD) fue aprobada por la FDA para tratar el complejo de esclerosis tuberosa (CET), el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y el síndrome de Dravet (SD). A diferencia del THC, el CBD es un componente no psicoactivo del Cannabis Sativa que actúa como ASM. Una vez alcanzada una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día, se observa por 2-4 semanas y, si las crisis continúan, se aumenta semanalmente hasta el máximo tolerado. En estudios clínicos, el CBD ha demostrado reducir significativamente las crisis convulsivas en pacientes con SD, SLG y CET. Por ejemplo, en pacientes con SD, hubo una reducción del 38.9% en las crisis convulsivas comparado con el 13.3% del grupo placebo. En SLG, las crisis con caídas se redujeron en un 41.9%-60% con una dosis de 20 mg/kg/día y en un 37.2% con una dosis de 10 mg/kg/día. En CET, las crisis se redujeron en un 47.5% con 50 mg/kg/día y en un 48.6% con 25 mg/kg/día. Los efectos secundarios comunes incluyen diarrea, fiebre, inapetencia, vómito y somnolencia, con un 8%-16% de los pacientes abandonando el tratamiento debido a estos efectos. Además, se ha comunicado un empeoramiento de las crisis en el 8%-10% de los casos. La combinación de CBD con clobazam (CBZ) puede aumentar los niveles de CBZ, causando somnolencia y toxicidad, por lo que se recomienda reducir la dosis de CBZ en un 25%-50%. El uso con ácido valproico (VPA) puede alterar las enzimas hepáticas y pancreáticas, requiriendo monitoreo regular³⁻⁵.

Eslicarbazepina

Eslicarbazepina es un inhibidor de los canales de sodio dependientes de voltaje y un profármaco que se metaboliza en un 95% a S-licarbazepina, la cual tiene mayor eficacia anticonvulsiva y menos toxicidad que su isómero R-licarbazepina. Su vida media es de 20-24 horas, permi-

tiendo una administración diaria. Aproximadamente el 67% del fármaco se elimina inalterado por vía renal. Una revisión de Cochrane con 2185 participantes encontró que el acetato de eslicarbazepina, combinado con otros medicamentos, redujo en más del 50% las crisis epilépticas en adultos con epilepsia focal resistente. En niños de 6 a 18 años, la reducción fue menor. Los efectos secundarios comunes incluyen mareos, náuseas, somnolencia, vómitos y diplopía. La incidencia de hiponatremia y erupciones cutáneas es baja en comparación con la carbamazepina³⁻⁵.

Everolimus

Everolimus es un inhibidor de la vía mTOR, esencial en la señalización intracelular relacionada con el desarrollo cortical cerebral. Disminuye la excitabilidad neuronal y reduce la epileptogénesis asociada a mTOR. La FDA ha aprobado everolimus como tratamiento coadyuvante para crisis focales en pacientes con CET mayores de 2 años. En el estudio fase 3, EXIST, que incluyó 366 pacientes con CET y epilepsia refractaria, la tasa de respuesta fue del 40% en el grupo de dosis alta, del 28% en el de dosis baja y del 15% en el de placebo. Un estudio en Dinamarca y Noruega con 69 pacientes informó una reducción de más del 50% en la frecuencia de crisis en el 30% de los pacientes después de tres meses de tratamiento, con mejores resultados en menores de 18 años. Los efectos adversos comunes incluyen estomatitis, infecciones respiratorias superiores, diarrea y nasofaringitis, especialmente a dosis altas³⁻⁵.

Fenfluramina

Fenfluramina, un derivado anfetamínico previamente utilizado para controlar el apetito, ha resurgido como una opción terapéutica para crisis epilépticas en el SD y el SLG. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, 469 pacientes con SD y SLG participaron en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. En pacientes con SD, el riesgo relativo (RR) de reducir más del 50% de las crisis fue de 5.61, y de eliminarlas por completo fue de 4.71. En pacientes con SLG, el RR de reducir más del 50% de las crisis fue de 2.58. En un estudio abierto con seguimiento medio de 256 días en pacientes con SD, la media de reducción de crisis fue del 66.8%. Los efectos secundarios comunes incluyen pi-

rexia, nasofaringitis, diarrea, fatiga, inapetencia y pérdida de peso. Se recomienda realizar ecocardiogramas y electrocardiogramas periódicos debido al riesgo potencial de valvulopatía³⁻⁵.

Ganaxolona

Ganaxolona es un neuroesteroide sintético derivado de la alopregnanolona, relevante para la excitabilidad neuronal y la susceptibilidad a epilepsia. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente analizó estudios aleatorizados controlados (EAC) en pacientes con epilepsia resistente a drogas y encefalopatía epiléptica del desarrollo por deficiencia de CDKL5 (EED-CDKL5). De los cinco EAC incluidos, se observó una reducción significativa de al menos el 50% en la frecuencia de crisis epilépticas. En pacientes con EED-CDKL5, un estudio fase 3 doble ciego en ocho países, mostró una reducción del 30% en las crisis epilépticas en 101 pacientes, comparado con el 6% del grupo placebo, durante un seguimiento de 28 días. La ganaxolona fue bien tolerada, aunque se necesitan estudios a largo plazo³⁻⁵.

Lacosamida

Lacosamida fue aprobado por la FDA para el tratamiento de crisis focales en adultos y niños desde los cuatro años, aunque su uso empírico en menores y lactantes es común. Una actualización de 2021 de la revisión Cochrane sobre lacosamida como tratamiento coadyuvante en epilepsia refractaria, incluyó cinco estudios con 2199 pacientes, reportando un RR en reducción >50% en las crisis del 1.79 y periodos libres de crisis comparado con placebo del 2.27. Otra revisión sistemática evaluó 522 casos y encontró una eficacia del 57%, especialmente en crisis focales, con buena tolerancia. En pacientes pediátricos, una revisión de 21 estudios con 1230 pacientes mostró una reducción >50% en las crisis en el 42% de los casos y del 75%-100% en el 15%-19%, con somnolencia y mareos como principales efectos adversos. También se recomienda monitoreo con ECG debido al riesgo de arritmias cardíacas³⁻⁵.

Perampanel

Perampanel es un antagonista no competitivo de los receptores postsinápticos AMPA del glutamato, reduciendo la excitabilidad neuronal. Una

revisión sistemática y metaanálisis de 1968 niños y adolescentes encontró que el 51.5% de los pacientes experimentó una reducción de más del 50% en las crisis, y el 20.6% logró un control total. Los efectos adversos se presentaron en el 40.8% de los pacientes, y el 9.2% discontinuó el medicamento debido a agresión grave, destacando la necesidad de un monitoreo cuidadoso y su administración antes de dormir. Otros efectos adversos incluyen somnolencia, mareo, cefalea e irritabilidad. La efectividad máxima se alcanza a 8 mg/día; incrementos mayores no aumentan significativamente la eficacia y pueden provocar más efectos secundarios³⁻⁵.

Dieta cetogénica

Es un régimen dietético alto en grasas, moderado en proteínas y bajo en carbohidratos, utilizado durante más de un siglo para tratar la epilepsia. Induce un estado de cetosis similar al ayuno prolongado, mostrando efectos anticrisis. Estudios sistemáticos indican que más del 50% de los pacientes experimentan una reducción significativa en la frecuencia de las crisis, y estudios no sistemáticos reportan una efectividad del 30% al 60%⁵⁻⁷.

El poder cetogénico de la dieta cetogénica (KD) se calcula según su tipo (ver abajo). En la KD clásica (cKD), se usa una relación en gramos [cetogénico=grasas]:[no-cetogénico=proteínas+carbohidratos], como 4:1, donde 90% de las calorías provienen de la grasa. En la dieta de bajo índice glucémico (índice <50), el cálculo se basa en el porcentaje de grasas y proteínas, permitiendo 40-60 g/día de carbohidratos, con 60-70% de las calorías derivadas de grasas⁷.

Dieta cetogénica clásica

La dieta cetogénica clásica (cKD) es la forma más tradicional de KD, donde la grasa proporciona el 80-90% de las calorías, generalmente en una relación 4:1. Esta proporción puede ajustarse según la edad y respuesta del paciente. La dieta predomina en triglicéridos de cadena larga (LCT) como fuente energética y no requiere restricción de calorías ni líquidos⁵⁻⁷.

Dieta cetogénica con aceite de triglicéridos de cadena media

La dieta cetogénica con aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) incluye aceite MCT, que

Tabla 2 | Dieta cetogénica: indicaciones absoluta, alta y moderada; contraindicaciones relativas y absolutas; y complicaciones agudas (<2 semanas de inicio) y crónicas⁷⁻⁹

Dieta Cetogénica						
Indicación absoluta	Indicación alta (>70% de pacientes con >50% mejoría de crisis)	Indicación moderada (~50% de pacientes con >50% mejoría de crisis)	Contra-indicaciones absolutas	Contra-indicaciones relativas	Complicaciones agudas	Complicaciones crónicas
Síndrome de deficiencia de la proteína transportadora de glucosa 1 (Glut-1) (Glut1DS)	Síndrome de Angelman	Deficiencia de adenilosuccinilasa	Deficiencia de carnitina (primaria)	Incapacidad para mantener una nutrición adecuada.	Náuseas y vómitos (a veces incoercibles).	Gastrointestinal: <ul style="list-style-type: none"> • Constipación • Pérdida de peso • Deficiencia de minerales y vitaminas (por ejemplo, selenio, vitamina D, calcio)
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD)	Trastornos mitocondriales del complejo 1	Encefalopatía CDKL5	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa (CPT) I o II	Foco quirúrgico factible	Hipoglucemia.	Pancreatitis Renal: <ul style="list-style-type: none"> • Litiasis
	Síndrome de Dravet	Epilepsia de ausencia infantil	Deficiencia de carnitina translocasa	Incumplimiento de padres o cuidadores	Hipokalemia.	Cardíaco: <ul style="list-style-type: none"> • Intervalo QT prolongado • Miocardiopatía
	Epilepsia con convulsiones mioclónicas-atónicas (síndrome de Doose)	Malformaciones corticales	Defectos de beta-oxidación	Uso concomitante de propofol (infusión)	Acidosis metabólica	Crecimiento y desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Baja estatura • Osteopenia
	Síndrome de epilepsia relacionado con infección febril (FIRES)	Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias	Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media (MCAD)		Letargia por cetosis excesiva	Prueba de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina baja • Carnitina baja • Perfil lipídico anormal (colesterol, LDL, HDL, o triglicéridos elevados)
	Niños o bebés alimentados (exclusivamente) con fórmula	Encefalopatía epiléptica con punta y ondas continuas durante el sueño	Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena larga (LCAD)		"Gripe cetogénica": fatiga, dolor de cabeza y náuseas	
	Espasmos infantiles	Glucogenosis tipo V	Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)			
	Síndrome de Ohtahara	Epilepsia mioclónica juvenil	Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga.			
	Estado epiléptico super refractario	Enfermedad del cuerpo de Lafora	Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media.			
	Complejo de esclerosis tuberosa	Síndrome de Landau-Kleffner Síndrome de Lennox-Gastaut Deficiencia de fosfofructocinasa Síndrome de Rett Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)	Deficiencia de piruvato carboxilasa Porfiria			

se metaboliza rápidamente en cetonas, potenciando la cetosis. Los MCT pueden constituir del 30% al 60% del aporte energético, complementado por LCT. Esta dieta facilita la rápida inducción y mantenimiento de la cetosis, aunque puede causar efectos secundarios como irritación faríngea y malestar gastrointestinal⁵⁻⁷.

Dieta de bajo índice glucémico

La dieta de bajo índice glucémico (LGIT) permite la ingesta de 40-60 gramos de carbohidratos diarios con un índice glucémico <50, estabilizando los niveles de glucosa en sangre y promoviendo la cetosis. Es especialmente efectiva para el síndrome de Angelman y es más flexible que la cKD⁵⁻⁷.

Dieta de Atkins modificada

La dieta de Atkins modificada (MAD) combina elementos de la dieta Atkins y la cKD, enfocándose en un bajo consumo de carbohidratos (iniciando con 10-15 gramos al día, aumentando a 20 gramos después de 1-3 meses) y alto contenido graso, sin restricciones proteicas o calóricas. Es más fácil de implementar y mantener, especialmente para adolescentes y niños independientes⁵⁻⁷.

Complicaciones y administración

Al iniciar la KD, pueden presentarse complicaciones agudas (dentro de los primeros 14

días) y crónicas (después de 28 días). Tanto la cKD como la MCT pueden administrarse por vía entérica, lo que mejora la adherencia en pacientes con gastrostomía o sonda nasogástrica, y en situaciones clínicas específicas como el estado epiléptico refractario en terapia intensiva (Tabla 2).

La KD ofrece varias formas de implementación, cada una con beneficios y contraindicaciones específicas. Adaptar la dieta a las necesidades individuales del paciente puede maximizar su efectividad en el control de las crisis epilépticas⁵⁻⁷.

Conclusiones

El manejo de la epilepsia refractaria en niños requiere un enfoque integral e individualizado. Los avances en tratamientos farmacológicos e intervenciones dietéticas proporcionan una gama de opciones que pueden adaptarse a las necesidades de cada paciente y su familia. La terapia de precisión debe centrarse en optimizar estos tratamientos para mejorar los resultados en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria no candidatos a cirugía.

Conflicto de intereses: Juan Pablo Apendino recibió honorarios como consultor de Jazz, UCB, Takeda y Paladin. Carlos I. Salazar, ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, 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.
3. Matricardi S, Scorrano G, Prezioso G, et al. The latest advances in the pharmacological management of focal epilepsies in children: a narrative review. *Expert Rev Neurother* 2024; 24: 371-81.
4. Tong J, Ji T, Liu T, et al. Efficacy and safety of six new antiseizure medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2024; 152:109653.
5. Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutr Rev* 2024; 82: 487-502.
6. Desli E, Spilioti M, Evangelioi A, Styllas F, Magkos F, Dalamaga M. The efficacy and safety of ketogenic diets in drug-resistant epilepsy in children and adolescents: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2022; 11: 102-16.
7. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018; 3: 175-92.