

Hospital Pediátrico Docente «Juan M. Márquez»

## Alternativas terapéuticas en la epilepsia refractaria del niño

Dra. Ileana Valdivia Alvarez<sup>1</sup> y Dra. Gisela Abadal Borges<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se realiza una valoración de los métodos actuales de tratamiento de la epilepsia refractaria en niños. Se revisa la alternativa quirúrgica de la epilepsia en pediatría, las indicaciones según tipo de epilepsia, las principales técnicas empleadas según etiología y las complicaciones. Se revisa la dieta cetogénica como método reemergente en el tratamiento de la refractariedad, sus principales ventajas, bases fisiopatológicas y complicaciones. Realizamos una valoración del estado actual de estos procedimientos en nuestro país.

*Palabras clave:* Epilepsia refractaria, epilepsia de difícil control, epilepsia fármaco-resistente, cirugía, dieta cetogénica.

«La vida es breve y el arte es largo, la ocasión fugaz,  
el experimento arriesgado, la experiencia engañosa y el juicio difícil.»  
Hipócrates

La epilepsia siempre ha sido una enfermedad universal; no distingue sexos, razas o medios sociales. La historia universal reconoce epilépticos famosos como Juana de Arco,<sup>1</sup> Julio César,<sup>2</sup> Napoleón<sup>3</sup> y en el campo de las artes, figuras como Edgar A. Poe,<sup>4</sup> Charles Dickens,<sup>5</sup> George Gershwin<sup>6</sup> y Dostoievsky,<sup>7</sup> entre otros.

No se considera una enfermedad ni un síndrome, sino una categoría amplia de síntomas complejos, motivados por funciones cerebrales alteradas, secundarias a diversos procesos patológicos y con múltiples facetas individuales para cada paciente.<sup>8</sup>

A partir del siglo V a. n. e., la palabra «epilepsia» fue adquiriendo gradualmente su significado actual,<sup>8</sup> aunque ha transitado por siglos de prejuicios, ignorancia, misticismo y charlatanería que hacen que su definición, origen y aceptación sigan siendo controversiales aun en el primer lustro del nuevo milenio.

La prevalencia mundial de la enfermedad se ubica en 7 x 1 000 habitantes con una tasa de incidencia entre 20 y 70 por 100 000 nuevos casos por año.<sup>9</sup> En la población menor de 15 años la incidencia está en 89 x 100 000 habitantes y entre el 18 % y 54 % comienzan en los primeros 10 años de vida.<sup>10</sup>

Es en la edad pediátrica, cuando la epilepsia cobra características que la particularizan, primero por los efectos sobre la calidad de vida del niño y la morbilidad psicosocial de la familia<sup>11</sup> y en segundo lugar por el reto que representa para el personal de salud lograr un diagnóstico rápido, que permita tratar y eliminar las convulsiones antes de que estas deterioren de forma irreversible el desempeño neurológico de los pacientes.

En los niños, la epilepsia tiene un comienzo temprano cuando responde a causas orgánicas, como los trastornos en la formación del cerebro (disgenesias), errores congénitos del metabolismo, cromosomopatías, síndromes neurocutáneos o por lesiones hipóxicas del cerebro producidas antes, durante o después del parto.

Hasta el 70 % a 80 % de los epilépticos son controlables desde edades tempranas con drogas antiepilépticas tradicionales, pero entre el 10 % y el 30 % tienen una evolución tórpida y evolucionan a epilepsias refractarias, de difícil control o fármaco-resistentes.<sup>12-14</sup>

Se considera que la epilepsia es intratable cuando no se logra control absoluto de las crisis después de un año de una terapia apropiada, que mantenga niveles adecuados del medicamento en sangre.<sup>12</sup>

Este grupo, que parece pequeño, requiere toda nuestra atención, por las consecuencias sociales, económicas y médicas que le caracterizan. Son niños sujetos a frecuentes intoxicaciones medicamentosas por politerapia, padecen limitaciones motoras e intelectuales con un gran impacto en el medio familiar y social, y generan gran angustia por la imposibilidad de detener las crisis con los medios farmacológicos a nuestra disposición.

A partir del 2002, por un gran esfuerzo de nuestro Ministerio de Salud Pública, logramos acceder a nuevos fármacos antiepilépticos (FAE), sintetizados en la década de 1990 y con demostrada eficacia en el tratamiento adjunto de las epilepsias de difícil control. Hasta el momento disponemos de vigabatrina, lamotrigina, topiramato y gabapentina.

A pesar de que nuestra experiencia con los nuevos FAE es todavía muy pobre, siempre existe un grupo de pacientes que evolucionan progresivamente hacia una encefalopatía epiléptica, que cada vez ensombrece más el pronóstico de vida y de calidad de vida para ellos y para su familia.

Es en este grupo específico, donde la relación médico-paciente-familiar se ha convertido en un gigantesco reto bioético. Es aquí donde se requiere toda nuestra espiritualidad, como la definió Martí: «Es lo que nos induce a comportamientos ajenos a nuestras necesidades corpóreas, es lo que nos fortalece, lo que nos anima y lo que nos agranda».

La búsqueda infatigable de la causa precisa y los continuos fallos terapéuticos nos obligan a buscar alternativas, a actualizar nuestros métodos constantemente y a utilizar toda nuestra energía en función de brindar una atención de excelencia, como quisiéramos ser tratados todos.

Este reto, al que se enfrentan todos los países del mundo, ha producido frutos con alternativas terapéuticas que se van abriendo paso, utilizando nuevas tecnologías y viejos procedimientos como son la cirugía de la epilepsia y la dieta cetogénica.

## CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

La cirugía de la epilepsia es un método ampliamente aceptado como tratamiento de elección, cuando la terapia médica ha fallado.<sup>9,12</sup> Los pacientes ideales para este tipo de tratamiento son:<sup>12</sup>

- Pacientes con epilepsia refractaria, que interfiere con la calidad de vida o el desarrollo sicomotor.
- Presencia de zona epileptógena focalizada.
- Bajo riesgo de padecer déficit neurológico postoperatorio.

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia fue realizado inicialmente en adultos, pero con el tiempo son mayores los casos operados en edad pediátrica y los resultados son muy favorables. Se describe incluso la cirugía del lactante.<sup>15</sup> Para una mayor posibilidad de éxito de esta debe realizarse una minuciosa evaluación preoperatoria que incluye:

- Historia clínica detallada y examen neurológico completo.
- Electroencefalograma ictal e interictal.
- Pruebas neuropsicológicas.
- Estudios de neuroimagen (tomografía computadorizada, resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones).

Los procedimientos quirúrgicos aplicables al tratamiento de la epilepsia se clasifican en *curativos* y *paliativos*.<sup>16</sup> Los curativos incluyen las resecciones temporales y extratemporales y los paliativos la callosotomía y la transección subpial múltiple. La efectividad del tratamiento quirúrgico se reporta en el 68 % para la cirugía del lóbulo temporal y 60 % para el lóbulo frontal.<sup>16</sup>

La selección de la técnica quirúrgica también está bien determinada en la literatura:<sup>17</sup>

- Hemisferectomía (desconexión completa de un hemisferio): Indicada en pacientes con hemiplejía preexistente, asociada a anomalía estructural del hemisferio contralateral, síndrome de Sturge Weber, síndrome de Rasmussen, infarto de la cerebral media perinatal y hemimegalencefalia.<sup>12</sup>

- Callosotomía (desconexión de los hemisferios). Indicada en pacientes con crisis atónicas.
- Transección subpial múltiple (sección de fibras transversas con longitudinales intactas). Indicada en epilepsias focales localizadas en áreas del lenguaje y síndrome de Landau-Kleffner.

Las complicaciones de la cirugía con resección de tejido cerebral son poco frecuentes,<sup>17</sup> y entre otras figuran:

- Defecto motor contralateral (1-2 %).
- Hematoma postquirúrgico.
- Infecciones.
- Hidrocefalia.
- Cambios neuropsicológicos por cirugía del hemisferio dominante.
- Síndrome de desconexión por callosotomía (muy raro).

Por la invasividad del tratamiento quirúrgico, debe ser cuidadosamente evaluado el paciente en un equipo formado por neuropediatras, neurocirujanos, neurofisiólogos, imaginólogos, psicólogos y rehabilitadores integrales. Casuísticamente debe darse participación al médico de atención primaria, para el aporte de datos sobre el medio familiar y la confiabilidad en el seguimiento de la terapéutica. Los criterios de selección deben considerar exhaustivamente 3 aspectos:

- Intratabilidad de la epilepsia.
- Operabilidad.
- Relación riesgos-beneficios.

En la actualidad los criterios de elegibilidad son similares a los que se utilizan en los adultos, con algunas diferencias relacionadas con la edad, como son: síndrome epiléptico, etiología, vulnerabilidad y plasticidad cerebral.<sup>18</sup> La tendencia actual es a realizar una cirugía más temprana. Para algunos autores la intratabilidad de la epilepsia puede definirse en los primeros 18 meses de evolución y en casos de encefalopatía epiléptica, mucho antes.<sup>19</sup>

## **DIETA CETOGÉNICA**

La dieta cetogénica fue descrita en 1921 y utilizada ampliamente hasta después de la II Guerra Mundial, cuando fue desplazada por los entonces nuevos FAE de más fácil utilización, y ha tenido en los últimos 15 años un «renacimiento» que ha demostrado sus beneficios.<sup>20</sup>

Hoy por hoy, en los países desarrollados existen centros dietéticos especializados en dieta cetogénica para epilépticos. Estos centros muestran una casuística impresionante, tanto por

el control que logran de las crisis, como por la posibilidad de disminuir y hasta suspender las drogas que el paciente necesitaba hasta ese momento.

La observación empírica de que el ayuno mejoraba las crisis en epilépticos, llevó a la descripción de la dieta cetogénica en 1921<sup>21</sup> y aún se mantiene como uno de los más efectivos tratamientos para la población pediátrica con epilepsia refractaria. No hay diferencias con relación a la edad y la respuesta a la dieta, así como tampoco según el tipo de crisis, aunque hay mayor tendencia a mejorar las crisis atónicas, mioclónicas y las ausencias atípicas.<sup>22</sup>

Se han descrito 3 tipos de dieta cetogénica:<sup>22</sup>

- Dieta cetogénica clásica.
- Dieta cetogénica de triglicéridos de cadena media (MCT).
- Dieta cetogénica MCT modificada.

El estado nutricional se mantiene con cualquier tipo de dieta utilizada. Requiere la participación activa de los padres, ya que cada alimento debe ser pesado y calculado rigurosamente en gramos. Su efectividad se ha demostrado en el 75 % al 77 % de los pacientes tratados, lo que ha posibilitado la disminución, e incluso la eliminación, de los FAE. Produce incremento detectable del grado de vigilia y mayor inserción en la vida normal. No se recomienda su uso por más de 2 años, aunque su efecto perdura en el tiempo.<sup>23,24</sup>

El tipo que se utiliza actualmente en el *Neurological Institute*, en Nueva York, y en el *John Hopkins Pediatric Epilepsy Center* es la dieta clásica con ácidos grasos de cadena larga.<sup>25</sup> Tradicionalmente se ha utilizado en niños por 2 razones:<sup>25</sup>

- Mayor capacidad del cuerpo del niño para generar cuerpos cetónicos.
- Mantiene igual concentración de glucosa a nivel cerebral que el cerebro maduro.

Aunque el mecanismo de acción de la dieta cetogénica sigue siendo poco claro, estudios recientes muestran que la cetosis puede producir efectos gabamiméticos, debido a similitudes estructurales entre el GABA, el beta hidroxibutírico y el acetoacetato. El aumento de las reservas de energía producido por el tejido cerebral cetogénico podría ser el factor más importante en el aumento de la estabilidad neuronal y por ende de la resistencia a las convulsiones que se observa en la cetosis crónica.<sup>26</sup> Siempre se ha demostrado que la dieta cetogénica tiene menos efectos adversos que los FAE.<sup>26</sup>

Para obtener el estado de cetosis el protocolo establece un período inicial de ayuno que puede producir náuseas y vómitos (por acumulación rápida de cuerpos cetónicos) y que es fácilmente regulable con pequeñas dosis de jugo de naranja para obtener una cetosis gradual. Otras complicaciones descritas en la fase inicial son:<sup>26</sup>

- Somnolencia (25 %).
- Estreñimiento.

- Nefrolitiasis (4 %).
- Hipoglicemia asintomática.
- Acidosis metabólica.

Por su alto contenido en grasas requiere suplementos de vitaminas hidrosolubles (B y C), carnitina y calcio.<sup>26</sup>

En la indicación de la dieta cetogénica, consideramos 2 aspectos fundamentales que dependen del paciente: la refractariedad de la epilepsia y la edad. El factor edad es muy importante si se considera que es una dieta rica en grasas, por lo que debe administrarse después del año de edad, cuando ya se ha establecido completamente el esquema de ablactación e incluso coincidimos con *Ríos y Panico*,<sup>26</sup> en que después de los 18 meses es el momento cuando los efectos son más favorables.

Hay también un factor externo a tener en cuenta: el medio social del paciente. La dieta requiere disciplina y dedicación, por lo que el nivel cultural de los padres, la funcionalidad del hogar y el grado de compromiso de la familia con la enfermedad del niño tienen un papel primordial.

Estas experiencias recogidas en la literatura nos llevan a la reflexión, nos obligan a cuestionar nuestra gestión científica y humana respecto a las posibilidades de tratamiento que se brindan en nuestro país a los epilépticos refractarios. Necesitamos ampliar horizontes para desarrollar la cirugía de la epilepsia en proporción a la magnitud del problema y no hemos implementado la dieta cetogénica como alternativa terapéutica.

La cirugía es, para los neuropediatras, un arma terapéutica más para la atención de pacientes y familias que ya casi han perdido las esperanzas, y para los neurocirujanos es la posibilidad de emplear sus conocimientos y técnicas de forma mucho más organizada y que posibilita su superación profesional.

Debemos tener en cuenta que la epilepsia refractaria es una enfermedad que nos vincula muy estrechamente con el paciente y su familia. Se crean lazos muy especiales entre la familia y el médico y cuando nuestra preocupación por el bienestar del paciente es genuina y humana, la familia confía plenamente en nuestros criterios, escucha y aprueba.

La decisión del equipo multidisciplinario debe ser clara y bien argumentada. Nuestro pueblo tiene niveles de instrucción y conocimientos en salud pública que nos facilitan esta comunicación. Para el personal de salud, un método dietético siempre es mejor que cualquier fármaco. La dieta es una condición natural y si se crean las condiciones y se educa a la población, podemos demostrar en nuestro país lo que ya otros han demostrado hace mucho tiempo, a pesar de las dificultades económicas que ocasiona el bloqueo.

La búsqueda del equilibrio entre el respeto al individuo, su dignidad e integridad y la cooperación de la familia y el niño con las decisiones acerca de su condición, permiten el ejercicio de su autonomía, expresada mediante el consentimiento informado. Es una obligación moral para la toma de decisiones, como premisa y respeto a la integridad del médico y del enfermo.

Nuestra experiencia en el trabajo asistencial con pacientes epilépticos de muy difícil control y las relaciones interpersonales que se establecen entre el médico y la familia de un niño con enfermedad crónica, nos permite asegurar que, cuando la familia da su consentimiento por escrito, ha sopesado todos los elementos y considera que se debe hacer todo lo posible por eliminar las crisis epilépticas y salvar lo posible para la inserción social y familiar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foote-Smith E, Bayne L. Joan of Arc. *Epilepsia*. 1991;32(6):810-5.
2. Hughes JR. Dictator Perpetuus: Julius Caesar, did he have seizures? *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):756-64.
3. Hughes JR. Emperor Napoleón Bonaparte: did he have seizures? Psychogenic or epileptic or both? *Epilepsy Behav*. 2003;4(6):793-6.
4. Bazil CW. Seizures in the life and work of Edgar A. Poe. *Arch. Neurol*. 1999;56(6):740-3.
5. Cosnett JE. Charles Dickens and epilepsy. *Epilepsia*. 1999;35(4):903-5.
6. Teive HA, Germiniani FM, Cardoso AB, de Paola L, Werneck LC. The uncinated crisis of George Gershwin *Arch. Neuropsichiatr*. 2002;60(2-B):505-8.
7. Siegel AM, Dorn T. Dostoevsky's life in the interrelation between epilepsy and literature. *Nervenarzt*. 2001;72(6):466-74.
8. Engel J, Pedley TA. Introduction: What is epilepsy? In: Engel J and Pedley A eds. *Epilepsy: a Comprehensive text book*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1997. pp. 1-7.
9. Masri JC. La epilepsia refractaria es una urgencia quirúrgica. *Rev Neurol Arg*. 2003; 28:187- 188.
10. García R, Palomo P, Francisco A, Ceballos E, Valdivia I, Marrero P, *et al*. Factores de riesgo de discapacidad en el adolescente epiléptico. *Rev Hab Cienc Med*. 2004;3(9):1-11.
11. De Souza Mala Filho H, da Mota Gomes M. Análisis críticos de los instrumentos de evaluación de la calidad de vida en epilepsia infantil. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2004; 10(3):147-153.
12. Cuellar R, Molinera M, Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. *Rev Neurol*. 2003; 37(4): 371-375.
13. García-Escrivá A, López-Hdez N, Álvarez-Saúco M y col. Lamotrigina en epilepsia refractaria. *Rev Neurol*. 2004; 38:301-3.
14. Corredera-García E, Gómez Alonso J, Arias M y col. Tratamiento con Topiramato en pacientes con epilepsia refractaria *Rev Neurol*. 2003; 37: 401-4.
15. Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children. *Pediatr. Neurol*. 1998; 19:179-88.
16. Chassagnon S. Medical and medico-social case management of drug-resistant partial epilepsy. Specific implementation of long-term antiepileptic treatment in adults. *Rev Neurol (París)*. 2004 Jun; 160 Spec No. 1:5S315-26.
17. Guenot M. Surgical treatment for epilepsy in children: indications and complications *Rev neurol (París)*. 2004 Jun;160 Spec No.1:5S203-9.

18. Kaminska A. Eligibility for epilepsy surgery in children. Review of the literature. *Rev Neurol (País)*. 2004 Jun; 160 Spec No.1:5S220-31.
19. De Saint Martin A, Hirsch E. Refractory partial epilepsy: what are the neuropediatrician's criteria for drug resistance? *Rev Neurol (País)*. 2004 Jun; 160 Spec No.1:5S43-7.
20. Freeman JM, Vining PG, Pillas DJ, Pysik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of ketogenic diet 1998. A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. 1998;102(6):1358-63.
21. Wilder RM. Effect of ketonuria on course of epilepsy *Mayo Clinic Proc.* 1921; (2):307-308.
22. Chávez-Carballo E. Dietas médicas en el tratamiento de enfermedades neuropediatricas *Rev Neurol.* 2003; 37(3): 267-274.
23. Hopkins IJ. Use of ketogenic diet in epilepsy in childhood. *Aus Pediat. J* 1970; (6):25-29.
24. Panico LR. Dieta cetogénica: Tratamiento dietético de la epilepsia *Rev Med Santa Fe* 1997; (30):13-21.
25. Carballo R. Dieta cetogénica: Eficacia y tolerabilidad en epilepsia refractaria en pediatría. *Rev Neurol.* 1998; 26(149):61-64.
26. Ríos VG, Panico LR, Demartini MG, Corniello MA. Complicaciones en el tratamiento de la epilepsia con dieta cetogénica *Rev Neurol.* 2001; 33(10):909-915.

Recibido: 18 de mayo de 2005. Aprobado: 15 de enero de 2006.

*Dra. Ileana Valdivia Álvarez.* Avenida 31 y 76, Marianao. Ciudad de La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [ileana.valdivia@infomed.sld.cu](mailto:ileana.valdivia@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Neuropediatra. Profesor Asistente de Pediatría.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en MGI. Profesor Instructor.