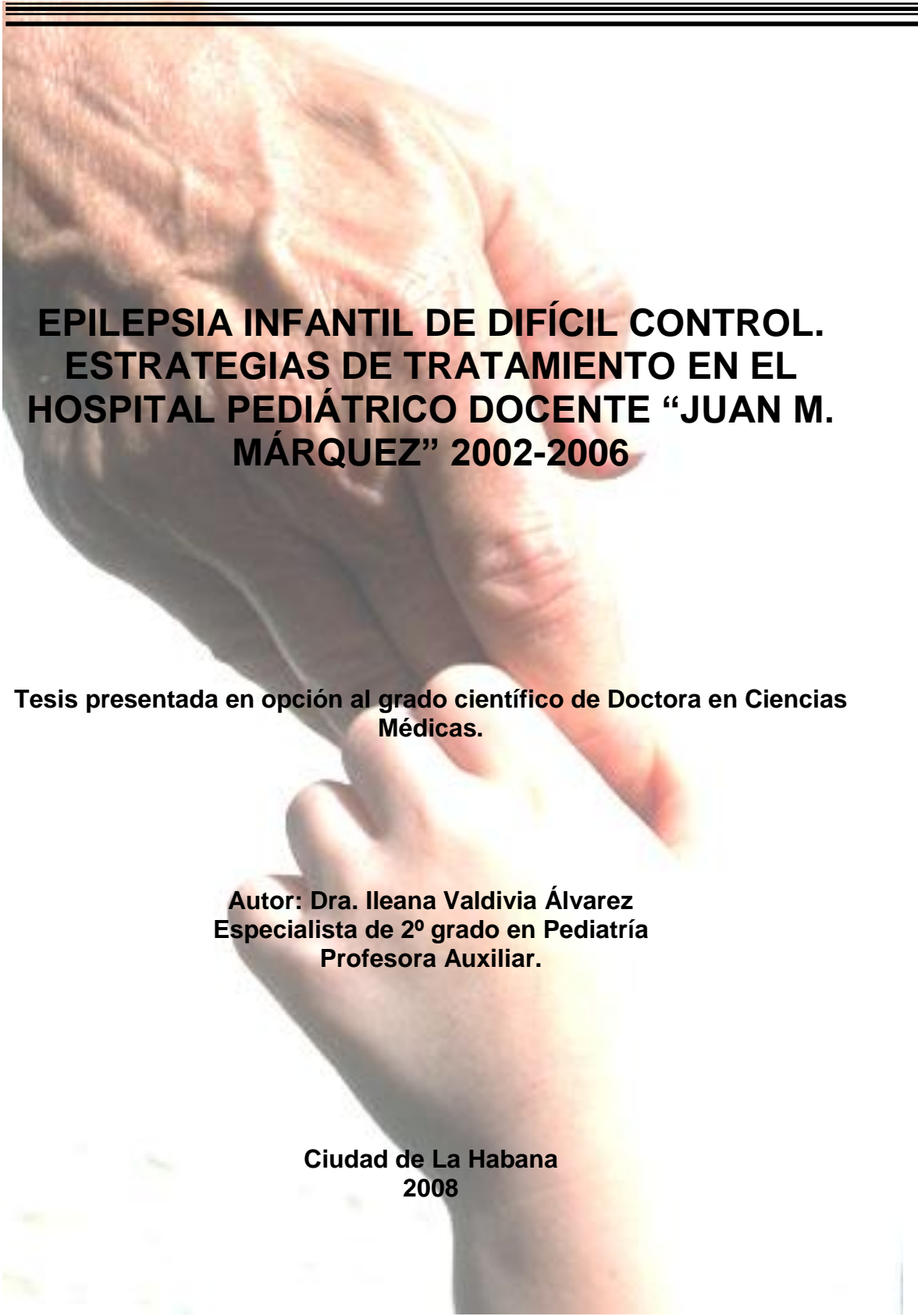


**Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”
Facultad Finlay- Albarrán**



**EPILEPSIA INFANTIL DE DIFÍCIL CONTROL.
ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN EL
HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE “JUAN M.
MÁRQUEZ” 2002-2006**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctora en Ciencias
Médicas.**

**Autor: Dra. Ileana Valdivia Álvarez
Especialista de 2º grado en Pediatría
Profesora Auxiliar.**

**Ciudad de La Habana
2008**



AGRADECIMIENTOS

Al colectivo de trabajo del Servicio de Neuropediatría del Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez", protagonistas e impulsores de éste y otros sueños.

Mi agradecimiento especial al DrC. Ramiro García García y al Profesor Humberto Martínez Canalejo, por sus inestimables aportes en la conclusión de éste trabajo.

A todos los que apoyaron y apoyan la idea de hacer realidad, un futuro mejor para los niños epilépticos.



DEDICATORIA

A mis padres, por la semilla y la savia....

Al Ángel que me acompaña...

A las familias cubanas, que no pierden la esperanza...

*Al Profesor Joaquín Pascual Gispert, por legarnos, además, la
inconformidad...*

CONTROL DE SIGLAS
(por orden alfabético)

BZD - Benzodiacepinas

CBZ - Carbamazepina

CE - Cirugía de Epilepsia

CLB - Clobazam

CLZ - Clonazepam

DAE - Drogas antiepilépticas

tradicionales

DC - Dieta Cetogénica

DCP - Displasia Cortical Focal

DFH - Difenilhidantoína

DZP - Diazepam

EDC - Epilepsia de difícil control

EEG - Electroencefalograma

ENV - Estimulación Nervio Vago

ESM - Etosuximida

FB - Fenobarbital

GABA - Ácido gamma-amino
butírico

GBT - Gabapentina

ILAE - Internacional League
Against Epilepsy

LTG - Lamotrigina

NDAE - Nuevas drogas
antiepilépticas

RM - Resonancia Magnética

SNC - Sistema Nervioso Central

TC - Tomografía Computarizada

TPM - Topiramato

VGB - Vigabatrina

VPA - Ácido Valproico

SÍNTESIS

La epilepsia de difícil control en niños constituye un problema de salud, por su repercusión deletérea sobre el neurodesarrollo y la calidad de vida. En los últimos años, se sintetizaron y ensayaron nuevas drogas con resultados alentadores y se enfatiza en la necesidad de aplicar alternativas no farmacológicas de tratamiento de forma precoz, para evitar las discapacidades asociadas. Para determinar qué pacientes serán candidatos a nuevas formas de tratamiento, precisamos conocer la EDC y la respuesta a NDAE en niños cubanos. Con el objetivo de diseñar una estrategia de tratamiento que permita unificar y optimizar el manejo de estos pacientes, se realizó – en una primera fase - un estudio descriptivo, de carácter longitudinal prospectivo, en un universo de 111 pacientes atendidos en el Servicio de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Docente “Juan M. Márquez”, tratados con alguna de las cuatro NDAE en terapia adjunta: vigabatrina, lamotrigina, topiramato y gabapentina, entre marzo de 2002 y diciembre de 2006. Los resultados mostraron mayor frecuencia de crisis focales de localización frontal, que se inician en el primer año de vida. Con las NDAE, se logró control total en la mitad de los pacientes, con baja mortalidad, buena tolerabilidad y con costos proporcionales al éxito terapéutico alcanzado. En una segunda fase, se realizó un estudio analítico observacional con los subgrupos conformados (éxito y fallo terapéutico), lo que permitió identificar los factores asociados a la mala respuesta a NDAE, que fueron: el Síndrome de Lennox-Gastaut y otros síndromes generalizados, la etiología sintomática, el EEG multifocal y la lesión estructural por neuroimagen. Se confeccionó Diagrama de Flujo terapéutico para el tratamiento de la EDC y se recomienda su aplicación en el SNS.

TABLA DE CONTENIDOS	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
Fundamentación	2
Problema de Investigación	5
Hipótesis	6
Objetivos	6
Novedad científica y aporte social	8
CAPÍTULO 1. INFORMACIÓN TEÓRICA SOBRE LA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROL EN NIÑOS.	10
1.1. Antecedentes históricos	11
1.2. Definición y Epidemiología	14
1.3. Antecedentes de la terapéutica antiepiléptica	17
1.4. Epileptogénesis y mecanismo de acción de las drogas	18
1.5. Nuevas drogas Antiepilépticas	23
1.6. Tratamiento no farmacológico	27
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO	38
2.1. Método	39
2.2. Técnicas y procedimientos de diagnóstico y tratamiento	43
2.3. Aspectos éticos	44
2.4. Procesamiento de la Información	45
2.5. Procesamiento estadístico	45
CAPÍTULO 3. RESULTADOS	49
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN	61
CONCLUSIONES	93

RECOMENDACIONES	95
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
ANEXOS	I
Tablas	II
Figuras	XX
Anexo 1. Mapa Conceptual	XXV
Anexo 2. Factores modificables en epilepsia de difícil control	XXXVI
Anexo 3. Operacionalización de variables	XXXVII
Anexo 4. Modelo de recolección de datos	XL
Anexo 5. Modelo de reacciones adversas a nuevas drogas	XLIII
Anexo 6. Costo de nuevas drogas	XLIV
Anexo 7. Aval del Comité de Ética de la Investigación	XLV
Anexo 8. Diagrama de flujo de tratamiento en epilepsia	XLVI
Anexo 8. Propuestas del Proyecto Dieta Cetogénica	XLVII



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Fundamentación

Una crisis convulsiva en cualquier edad de la vida, es un evento que adquiere el carácter de una emergencia médica, ya sea en el hogar, en la escuela e inclusive en una sala hospitalaria. Cuando estas crisis recurren en el mismo niño, surgen graves preocupaciones en el seno familiar y motiva de forma urgente una demanda asistencial.

La epilepsia, más que una enfermedad o un Síndrome neurológico, es el prototipo de problema de causa multifactorial, con expresividades diversas como manifestación de muy diferentes trastornos.¹ En la infancia, se considera un importante problema de salud, sobre el que dirigen su atención los investigadores y médicos asistenciales, con el objetivo primario de eliminar las crisis y su repercusión sobre el neurodesarrollo del niño.¹

La prevalencia mundial de la epilepsia se ubica en 7 x 1 000 habitantes con una incidencia entre 20 y 70 por 100 000 habitantes.² En la población menor de 15 años la incidencia es muy variable, oscilando entre 41 y 100 casos por 100 000 habitantes.³ Aproximadamente entre el 20 y el 50 por ciento de los epilépticos inician sus crisis antes de los 10 años.^{1,2}

Los factores causales de este trastorno pueden obedecer a eventos ocurridos en el período prenatal, perinatal y/o postnatal (genéticos o adquiridos)¹, los que pueden expresarse clínicamente en edades tempranas y requieren atención neuropediátrica de alta calificación científica y el uso de nuevas tecnologías, que permitan determinar su etiología.

Tradicionalmente, el tratamiento de elección son los fármacos antiepilépticos, ampliamente utilizados a lo largo de la historia. Aunque entre el 70 y el 80 por ciento de los epilépticos se controlan con las drogas

tradicionales, el resto no responde de forma satisfactoria (mala respuesta terapéutica) y se catalogan como fármacoresistentes, refractarios o de difícil control.⁴

Con frecuencia se define como mala respuesta terapéutica, la persistencia de las crisis en cantidad y duración. En la actualidad, se enfatiza en el imprescindible concepto de “calidad de vida” y se considera como éxito terapéutico, no solo el control total ó disminución significativa de las crisis, sino también la ausencia de efectos adversos, que interfieran en el proceso de rehabilitación y/o inserción social del niño.²

Ante un enfermo con crisis, se debe evaluar la historia clínica y los tratamientos recibidos, para determinar si se trata de una epilepsia resistente a fármacos o de un proceso diferente. En la historia clínica, deben precisarse adecuadamente los datos de forma que permita llegar al diagnóstico del tipo de crisis, el síndrome clínico y la determinación de la causa, siempre que sea posible.⁵

La epilepsia de difícil control (EDC) tiene muchas causas y la resistencia al tratamiento con drogas antiepilépticas (DAE) se debe a múltiples factores. Se conocen factores favorecedores no modificables, para el desarrollo de EDC, como son:⁶

- padecer algunos tipos de crisis epilépticas (parciales complejas, atónicas y espasmos epilépticos)
- la asociación de distintos tipos de crisis en el mismo paciente.
- determinados patrones electroencefalográficos como la actividad epiléptica multifocal y el enlentecimiento del trazado.
- haber sufrido numerosas crisis antes de iniciar el tratamiento.
- la respuesta inadecuada al tratamiento inicial.
- presentar determinados síndromes como el de Lennox-Gastaut, la epilepsia mioclónica grave, el Síndrome de West.
- la etiología de la epilepsia.

Desde el punto de vista etiológico, las de causas secundarias ó sintomáticas, agrupan una gran parte de los pacientes que desarrollan resistencia a la medicación antiepiléptica.²

La EDC se asocia con una comorbilidad alta (por las crisis y las DAE), una mortalidad elevada, una calidad de vida disminuida y existen evidencias de que pueden tener un carácter progresivo con deterioro cognitivo y psicosocial.^{6,7}

El tratamiento de la epilepsia refractaria es muy costoso en el mundo entero, por lo que en muchos países del Tercer Mundo no está al alcance de los más desposeídos, sobre todo el uso de drogas antiepilépticas de nueva generación (NDAE), sintetizadas en la década de los años 90, las que han “revolucionado” la terapéutica habitual, pero también incrementan los costos de tratamiento.⁸

Con el uso de NDAE, muchos pacientes catalogados como “refractarios” o “fármacoresistentes”, demostraron que podían lograr control total de las crisis, por lo que estos conceptos se limitan actualmente a aquellos casos que no logran respuesta farmacológica, aún en politerapia, por un período no mayor de dos años.⁹

La estrategia ideal en epilepsia es lograr el control absoluto de las crisis. En la actualidad esto es más fácil, debido a un diagnóstico más preciso de los síndromes epilépticos, al desarrollo de las técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen, a la aparición de las NDAE y de alternativas no farmacológicas de tratamiento, como la cirugía de la epilepsia, la Dieta Cetogénica y la estimulación del nervio vago.¹⁰ Mucho se ha polemizado acerca de los elementos clínicos que definen cuando utilizar estos métodos no farmacológicos, aunque las tendencias actuales coinciden en utilizarlos cada vez más temprano en la vida.¹¹

En Cuba, no se ha protocolizado el tratamiento de la epilepsia infantil, a partir de estos nuevos avances tecnológicos y farmacológicos, por lo que urge la creación de modelos de Flujo de tratamiento. Estos tienen como

objetivo proponer una orientación que permita la uniformidad en las decisiones, disponer de un esquema general que facilite la decisión médica en breve plazo y disminuir las posibilidades de error terapéutico con el uso de la casi inevitable politerapia.

El Servicio de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Juan M. Márquez, funciona desde su fundación en 1989, como Centro de Referencia Nacional de la especialidad, y la epilepsia es una de sus principales líneas de Investigación, aprobada como Proyecto Ramal del Ministerio de Salud Pública. Nuestra casuística, procedente de todo el país, nos permite extraer conclusiones aplicables a otras instituciones similares e incluso extender la atención del niño epiléptico a todos los niveles del Sistema Nacional de Salud.

En el interactuar diario con pacientes que padecen de epilepsia de difícil control, encontramos problemas prácticos como: la ausencia de uniformidad en los criterios de fármacoresistencia o refractariedad, el pobre conocimiento de las causas de mala respuesta terapéutica, el uso de nuevos medicamentos sin criterios bien establecidos nacionalmente, la falta de estudios que demuestren sus beneficios, tolerabilidad y que justifiquen sus costos y la casi total ausencia de alternativas terapéuticas no farmacológicas en nuestro país, que estén bien estructuradas e institucionalizadas, y que nos permitan ofertar toda la gama de posibilidades que nuestros pacientes necesitan.

Problema de investigación

No está bien caracterizada la epilepsia de difícil control en niños, ni se ha propuesto un Diagrama de Flujo de tratamiento aplicable en nuestro país, por lo que se realizan múltiples ensayos terapéuticos no siempre protocolizados, que dificultan el diagnóstico precoz de la fármacoresistencia y sus opciones de tratamiento.

Interrogantes de investigación

- ¿Cuáles son las características clínicas que identifican a los pacientes con epilepsia de difícil control?
- ¿Cómo es la evolución clínica y la tolerabilidad con el uso de nuevas drogas?
- ¿Los resultados alcanzados con las NDAE justifican su utilización a pesar de su alto costo?
- ¿Cuáles son los factores asociados a la mala respuesta farmacológica a las NDAE, que permitan identificar de forma precoz al paciente fármacoresistente?

Según el problema de investigación nos planteamos la siguiente hipótesis científica.

Hipótesis

Con un mejor conocimiento de la epilepsia y de los factores asociados a la mala respuesta farmacológica en los niños, es posible diseñar “herramientas” de tratamiento adecuadas, aplicables en los distintos niveles del SNS, que permitan optimizar el uso de las drogas antiepilépticas, unificar su utilización y definir al paciente fármacoresistente de forma precoz.

OBJETIVOS

GENERAL:

Diseñar una estrategia de tratamiento aplicable de forma escalonada a todos los niveles del SNS, que permita unificar y optimizar el manejo de los niños con epilepsia de difícil control.

ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar desde una perspectiva clínica, electroencefalográfica e imagenológica a los pacientes con epilepsia de difícil control.

2. Evaluar la respuesta al tratamiento con cuatro nuevas drogas antiepilépticas en terapia adjunta según las variables clínicas, su tolerabilidad y costo.
3. Identificar los factores asociados al fallo terapéutico a NDAE
4. Proponer a partir de los objetivos anteriores, un Diagrama de Flujo para el tratamiento de la epilepsia infantil de difícil control.

Métodos empleados y actividades desarrolladas

Se realizó un análisis empleando los métodos histórico-lógico y de análisis crítico de documentos referidos al tema objeto de estudio. Se utilizó el modelo Big6 para la solución de los problemas de investigación, se confeccionó mapa conceptual y se programó la búsqueda electrónica con Gestor de Base de Datos Procite, con alertas permanentes para actualización, además de entrevistas no estructuradas a expertos.

Para dar respuesta a los objetivos específicos número uno y dos

Se diseñó un estudio descriptivo, de carácter longitudinal prospectivo. Se operacionalizaron 12 variables (4 cuantitativas y 8 cualitativas), para unificar la información vertida semanalmente, en dos bases de Datos (Microsoft Access y Excel).

Para dar respuesta al objetivo específico número tres

Se realizó un estudio analítico observacional, utilizando los dos grupos conformados según la respuesta terapéutica a nuevas drogas (éxito y fallo terapéutico), para identificar los factores que se asocian con mayor frecuencia a la mala respuesta terapéutica y se aplicó el procedimiento de Regresión Logística para determinar las probabilidades de éxito a NDAE, según Síndrome epiléptico.

Para dar respuesta la objetivo específico número cuatro

Con los resultados obtenidos a lo largo de la Investigación elaboramos un Diagrama de Flujo terapéutico, que permite identificar los factores asociados

a la mala respuesta a NDAE, desde la primera consulta y que sirve de guía para la indicación de las NDAE según el Síndrome epiléptico del paciente.

Novedad Científica y Aporte Social

Al caracterizar la epilepsia de difícil control, en sus aspectos epidemiológicos, electroencefalográficos e imagenológicos, nos permitió identificar sus causas en niños cubanos. Este tipo de estudio no se había realizado previamente en nuestro país, por lo que no tuvimos referencias nacionales. Nos permitió reconocer al video-EEG y la Resonancia Magnética como las técnicas diagnósticas más útiles, evaluar factores como el tipo de Síndrome epiléptico, el daño estructural en neuroimagen y la etiología entre otros, que pueden incidir en el pronóstico y mejorar el conocimiento acerca de las nuevas tendencias de tratamiento.

Con el uso de las NDAE, sintetizadas en la década de los 90, logramos una visión más actual de la respuesta farmacológica real de los niños epilépticos en Cuba y se establecieron criterios para su utilización. Al realizar seguimiento prospectivo de al menos un año, se evaluó la aparición de reacciones adversas, relacionamos la respuesta a las nuevas drogas según diferentes variables de estudio, lo que permitió profundizar en el conocimiento de sus indicaciones y pronóstico.

Por sus especificidades, las NDAE deben ser indicadas en centros de Atención Secundaria con servicios de Neuropediatría, por lo que se derivó la necesidad de extender la atención especializada en epilepsia infantil a todas las provincias del país, capacitar los recursos humanos y utilizar óptimamente la infraestructura tecnológica puesta a nuestro alcance, para ofertar inmediatez y garantías a los pacientes y familiares en sus lugares de residencia.

La confección de un Diagrama de Flujo para el tratamiento temprano de la epilepsia, cuya eficacia ha sido comprobada por nosotros, es de mucha utilidad para orientar la conducta terapéutica desde la primera consulta. Esta propuesta no excluye el uso de drogas tradicionales, orienta al uso de NDAE

según el Síndrome epiléptico del paciente, optimiza la utilización de los medicamentos y permite identificar de forma temprana a los pacientes fármacoresistentes que serían candidatos a otras alternativas de tratamiento.

Hasta el momento, no se ha desarrollado en la Red Neuropediátrica Nacional ningún proyecto viable – que conozcamos - de seguimiento de pacientes con EDC, ni de evaluación de su tratamiento.

Con la utilización de las NDAE, se dirigió la terapéutica hacia el tipo de epilepsia, incidió favorablemente en la incorporación de ambos padres a sus actividades laborales y se redujo el costo por medicamentos y hospitalización. Permitió una incorporación temprana a los Proyectos de Rehabilitación Integral, lo que disminuye las discapacidades secundarias y se obtiene un individuo con mejores posibilidades de inserción social. Para la familia, el control total de la epilepsia o al menos la reducción significativa de las crisis, tiene un gran impacto sobre cada uno de sus miembros, lo que favoreció un mejor desempeño familiar.

El conocer la respuesta a las NDAE, su tolerabilidad, sus diferentes formas de presentación farmacológica, permitió evaluar el costo promedio por medicamentos, relacionar el costo y la respuesta terapéutica y avalar de esta forma, los esfuerzos económicos del Sistema de Salud Cubano. Al evaluar las diferentes formas de presentación de las NDAE, propusimos las más factibles para evitar pérdidas por conceptos de dosificación según peso corporal. Estos resultados, se incluyeron como aportes al Programa de Entrenamiento Nacional de Neuropediatria, que se realiza hace ya más de 10 años en nuestro servicio.

Las diferentes fases de este proyecto, fueron temas de investigación para 3 Tesis de Terminación de Especialidad, 8 Eventos Municipales, 3 eventos Provinciales, 10 Eventos Nacionales y 13 publicaciones en revistas científicas.



CAPÍTULO 1

INFORMACIÓN TEÓRICA SOBRE LA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROL EN NIÑOS

Este capítulo tiene el propósito de presentar los elementos teóricos fundamentales para el abordaje de la problemática planteada en la introducción del trabajo.

El apartado está estructurado en seis epígrafes: el primero, segundo y tercero, abordan los antecedentes históricos de la epilepsia y de su tratamiento, el cuarto resume los principales aspectos de la epileptogénesis y los mecanismos de acción de las drogas antiepilépticas, en el quinto una breve reseña de las particularidades de las NDAE y en el sexto se fundamentan algunas de las variantes no farmacológicas de tratamiento actualmente utilizadas en el mundo.

1.1. Antecedentes históricos:

Las referencias históricas de la epilepsia, se remontan al año 2 000 a.C., en la antigua Babilonia, denominada como “antashube” en los escritos en Tablas de piedra del “Sakikku” ó “Libro de todas las enfermedades”.¹²

En las antiguas culturas de China, Japón y Egipto, se consideraba a estos enfermos como “seres misteriosos” o “extraterrenos”. En Grecia y Roma, cunas de la civilización occidental, se bautizó la enfermedad como “morbo sacro” (enfermedad sagrada), por la interpretación mística dada al ataque ó crisis epiléptica.¹²

Tanto en la Biblia como en el Corán, existen referencias de personajes de la historia de las religiones, que presentaron o enfrentaron actitudes, que con los conocimientos científicos actuales se podrían interpretar como fenómenos epilépticos. Estos fenómenos sobrenaturales, relacionados con las creencias religiosas, han llevado a través de los tiempos a crear actitudes negativas hacia estos enfermos¹³, el pensamiento mágico, las supersticiones y los prejuicios hicieron fácil presa de las conductas

humanas, y así la historia de los epilépticos habría de continuar por caminos un tanto bizarros.¹⁴

Anaxágoras, (500-428 a.C.), definió que el cerebro es el asiento de la mente y abandonó la escuela jónica por la ateniense, más profunda en el estudio del cerebro, y en el 400 a.C., Hipócrates comenzó el florecimiento de las teorías que podemos llamar hoy día cerebrales.¹⁵

La definición de Hipócrates (460-370 a.C.) en su “Corpus Hippocraticum”, hizo inclinar la ciencia hacia una interpretación concreta y bastante clara al aseverar que el cerebro era “un centro controlador del cuerpo”, pero el oscurantismo de épocas posteriores incluida la floreciente iniciación de la Era Cristiana, la Edad Media y parte del Renacimiento, no aportaron absolutamente nada al diagnóstico y tratamiento de la Epilepsia.¹⁵

En la Roma clásica las crisis epilépticas se contemplaron como signo de mal agüero, y si alguien las sufría durante una elección o comicio, el acto era anulado, máxime si el afectado era Julio César, quien ciertamente padecía epilepsia¹⁶; de allí la denominación de “mal comicial”.¹⁴

Una barbarie que debiera ser juzgada de lesa humanidad, llevó al paciente con epilepsia a ser torturado, agredido, incluso incinerado y desde luego, segregado de sus familiares y congéneres¹⁵ y ha transitado por siglos de prejuicios, ignorancia, misticismo y charlatanería que hacen que su definición, origen y aceptación sigan siendo controversiales aún en lo primeros lustros del nuevo milenio.

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,¹⁷ Napoleón¹⁸ y en el campo de las artes, figuras como Edgar A. Poe,¹⁹ Charles Dickens,²⁰ George Gershwin²¹ y Dostoievsky²², entre otros.

En Cuba, los primeros estudios de epilepsia datan del siglo XIX, con los trabajos del Dr. Manuel González Echeverría (1833-1898), cuyos artículos

fueron aceptados y citados por figuras de prestigio como Charcot, Feré, Gowers y Lereboullet en el diccionario de Ciencias Médicas.¹²

El desarrollo de la neurología clínica, la descripción de los trastornos del sistema nervioso, la comprobación de sus funciones y las posibilidades para tratarlos, experimenta una época de sorprendentes avances durante el siglo XIX y principios del XX. En consecuencia, el abordaje de los trastornos epilépticos se modifica y los conocimientos se acumulan rápidamente, creándose la necesidad de difundirlos e intercambiarlos. Esta razón mueve a fundar la International League Against Epilepsy (ILAE) en el año 1909 en Budapest.¹⁴

Un punto nodal para el progreso en epileptología lo marca Hans Berger, psiquiatra alemán, quien buscando registrar la actividad cerebral de manera objetiva, desarrolla la electroencefalografía (EEG) durante los años 30. Luego de un arranque dificultoso, el método es reconocido y aceptado mundialmente como un recurso indispensable para estudiar con bases fisiológicas el sistema nervioso central y en particular, la epileptología. El EEG ha resultado decisivo tanto para investigar los aspectos básicos del fenómeno epiléptico en el laboratorio de neurofisiología, como para apoyar las prácticas clínica y quirúrgica.¹⁴

Los aportes de Wilhelm Roentgen a fines del siglo XIX, modificaron sustancialmente el panorama del quehacer médico. Las imágenes radiológicas dieron explicación a muchos de los trastornos del sistema nervioso aunque sus alcances, incluso utilizando los llamados métodos invasivos, encontraron ciertos límites. Sin embargo, el año 1972 marca un escalón para conocer sin comprometer, pues se difunde la tomografía computarizada (TC) como un sorprendente primer método del tan dilatado y rico horizonte de la neuroimagenología.¹⁴

En relación a la epileptología, las imágenes de la TC, por resonancia magnética nuclear (RM) o las que ofrecen los procedimientos de la medicina nuclear, demuestran en una cada vez mayor proporción de casos,

alteraciones intracraneales causales de diversas crisis epilépticas y permiten dar fundamento para ciertas decisiones terapéuticas.¹⁴

1.2. Definición y Epidemiología

Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), una crisis epiléptica es el resultado de una disfunción transitoria por hiperexcitabilidad de un grupo neuronal, que causa súbitamente un fenómeno neurológico (motor, sensorial, autonómico o psíquico) también transitorio. La epilepsia es definida como una alteración del cerebro, caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas, con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.²³

La prevalencia en la infancia se reporta entre 5 a 7 por 1000 habitantes²⁴, con una incidencia en países desarrollados de 50 casos por cada 100 000 por año, que puede elevarse al doble en los países subdesarrollados.²⁵ En la mayoría de los casos, la epilepsia comienza en la infancia y en esta etapa suele tener una fenomenología muy polimórfica.¹

La Clasificación actualmente más utilizada, es la propuesta por la ILAE en el año 1989²⁶, que ha sido objeto de constantes modificaciones, por el gran polimorfismo de esta enfermedad y por la descripción de nuevos Síndromes, que la han enriquecido y complejizado. En el año 2001, en Buenos Aires, se aprobó el Esquema Diagnóstico de Crisis epilépticas y Epilepsia, por la Asamblea general de la ILAE, en el marco del XXIV Congreso Internacional de Epilepsia.²⁷

Para algunos autores hasta el 30% de los epilépticos tienen crisis intratables o padecen de efectos adversos a la medicación²⁸⁻³⁰ y otros consideran que sólo entre el 5 y el 10% no pueden controlarse con los medicamentos conocidos¹⁰.

Aunque sólo un pequeño número de pacientes padece crisis de difícil control, las consecuencias sociales, económicas, médicas y familiares son muy importantes. En general son individuos con probabilidad de presentar

intoxicaciones medicamentosas por la politerapia, y son frecuentes las conductas anormales y el fallo escolar.¹⁰

Se consideran tres tipos de “refractariedad” asociadas a la epilepsia: la biológica, la farmacológica y la psicológica -social.⁹

La refractariedad biológica está dada por el tipo de síndrome epiléptico (ej. West, Lennox-Gastaut, mioclónica severa del lactante) e influida por los factores predictores de refractariedad como son: inicio temprano, causa sintomática, espasmos masivos, crisis atónicas ó mioclónicas, crisis combinadas, EEG anormal interictal y retraso del neurodesarrollo.⁹

La prevención de la refractariedad farmacológica, implica conocer los síndromes epilépticos, los tipos de crisis y necesariamente los fármacos apropiados para cada tipo de crisis ó síndrome. Sólo cuando se han utilizado las drogas en dosis máximas tolerables, con rangos séricos aceptables en las dosificables y con la obligada politerapia, se puede considerar la refractariedad verdadera.⁹ Cuando estos aspectos no se han tenido en cuenta, consideramos que son epilepsias mal tratadas o insuficientemente tratadas, por lo que el diagnóstico de EDC no se sustenta.

La refractariedad psicológica, más frecuente en adultos, está determinada por la interferencia que produce la epilepsia en la vida social y psicológica del individuo, donde tienen un importante papel las crisis y sus efectos.⁹

Otros autores consideran que la refractariedad tiene varios niveles:³¹

- ***epilepsia médicamente refractaria***: aquella en la que no se obtiene una mejoría aceptable con esquemas tradicionales de farmacoterapia y medidas generales en un plazo de seis meses contado desde el momento en que se llegó a un diagnóstico preciso.
- ***epilepsia médicamente intratable***: aquella en la que no se obtiene una mejoría aceptable con esquemas no tradicionales de farmacoterapia y medidas generales en un plazo de un año contado

desde el momento en que el paciente fue catalogado de "epilepsia médicamente refractaria";

- **epilepsia quirúrgicamente refractaria:** persistencia de crisis dos años después de cirugía.

La definición de epilepsia fármacoresistente no está tampoco sólidamente consensuada. Suele considerarse fármacoresistente aquella epilepsia, correctamente diagnosticada, en la que las crisis persisten a pesar del tratamiento con dos DAE de elección en monoterapia y/o la asociación de dos DAE de primera línea, apropiados al tipo de crisis y síndrome epiléptico del paciente, al menos durante dos años, aunque este período puede acortarse en situaciones de especial intensidad.³²

Considerando esta diversidad de criterios, creemos que la definición más acertada y útil de epilepsia de difícil control, es aplicable cuando se presentan alguna de las siguientes condiciones:

- Pacientes tratados con 2 o más DAE tradicionales, sin respuesta favorable por más de 6 meses.^{31,33,34}
- Síndromes epilépticos, generalizados o focales sintomáticos, sin respuesta favorable a la terapéutica tradicional, entre uno y seis meses de tratamiento.^{33,35}
- Pacientes con dos status epilépticos o más con tratamiento adecuado.³⁶
- Pacientes que aunque tienen control de las crisis, presentan reacciones adversas a la medicación que les impiden el desarrollo normal de sus habilidades o capacidades.³⁷

El concepto de farmacoresistencia más utilizado, se aplica a los pacientes que no logran control total, después de haber agotado todas las posibilidades farmacológicas, para el tipo de crisis o Síndrome epiléptico, por un período no mayor de 2 años.⁹

En todas las edades, cada fármaco antiepiléptico tiene su indicación según el síndrome epiléptico del paciente. El diagnóstico sindrómico tiene durante

los primeros años de vida una importancia fundamental. Los síndromes epilépticos del niño frecuentemente asocian diferentes tipos de crisis, pueden variar con la edad y son fuertes determinantes del pronóstico.³⁸

1.3. Antecedentes históricos de la terapéutica antiepiléptica.

El primer producto utilizado como antiepiléptico fue el bromuro de potasio³⁹, en el año 1857, cuando Charles Locock (médico psiquiatra inglés) descubre en forma indirecta sus propiedades antiepilépticas, al ser utilizados en pacientes agitados con trastornos sexuales. A pesar de los grandes limitantes en su uso - sedación, impotencia sexual, trastornos dermatológicos y gastrointestinales y la encefalopatía tóxica severa -, fue la única droga disponible hasta 1912.³⁹

A finales de 1912, Hauptmann introduce el fenobarbital (FB) y los barbitúricos en general, medicamentos que vinieron a revolucionar el tratamiento de este mal gracias a su efectividad y seguridad.³⁹ En 1937, Merritt y Putnam introducen la difenilhidantoína (DFH)³⁹ y prácticamente con estos dos medicamentos se manejó la mayoría de los pacientes por largos años, restando soluciones efectivas para los pacientes con crisis de ausencias, mioclonías, crisis parciales complejas y espasmos infantiles.³⁹

En los años 60 a 70 se introducen la etosuximida (ESM), diazepam (DZP), clonazepam (CLZ), clobazam (CLB), carbamazepina (CBZ) y ácido valproico (VPA),⁴⁰ que junto a los dos primeros citados, constituyen el principal arsenal terapéutico en epileptología.

A partir de los años '80 una nueva era de investigación da inicios con resultados poco satisfactorios, hasta el inicio de los '90, que fue declarada como "la década del cerebro", por los significativos avances en la investigación neurológica y en el tratamiento farmacológico de la epilepsia.³⁸

Los esfuerzos por desarrollar nuevos antiepilépticos y el interés fundamental de la intervención farmacológica en la epilepsia está encaminada a:⁴¹

1. Prevenir la epileptogénesis (acción antiepileptogénica y neuroprotectora).
2. Tratar las crisis (acción anticonvulsionante).
3. Evitar la progresión de la epilepsia (acción modificante de la enfermedad).
4. Tratar la epilepsia crónica y a menudo farmacoresistente (acción preventiva o modificadora de la farmacoresistencia).

Para desarrollar la diversidad de fármacos antiepilépticos que existen en la actualidad ha sido necesario investigar profundamente los mecanismos fisiopatológicos que generan la epilepsia.

1.4. Epileptogénesis y mecanismo de acción de las drogas

La epileptogénesis es el proceso por el que las neuronas de la corteza cerebral, se vuelven hiperexcitables hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas. En sentido amplio puede incluirse en el término de epileptogénesis las causas de las epilepsias tanto genéticas como adquiridas, el proceso por el que una estimulación repetida o intensa provoca un foco, la formación de un foco secundario a partir de un foco primario y los mecanismos por los que un foco recluta neuronas normales en un proceso de sincronización y propagación de la descarga que provoca la crisis.⁴²

Se consideran tres mecanismos por los que se puede producir una descarga epiléptica: disminución de la inhibición asociada al sistema GABA (ácido gamma-amino-butírico), aumento de los mecanismos excitadores mediados por ácido aspártico y glutámico y finalmente, una alteración de la conducción transmembrana de los iones sodio y calcio.⁴³

El mejor marcador del evento epiléptico, es la desviación de la despolarización paroxismal (DPS). Cuando esta se produce, se eleva el potencial de reposo de la neurona, se abren los canales de sodio asociados a receptores glutamaérgicos no NMDA (N-metil-d-aspartato), que permiten una rápida entrada de sodio que despolariza la membrana.^{42,44} La

despolarización mantenida y la descarga de frecuencia rápida se atribuyen a la estimulación de receptores glutamérgicos NMDA que provocan una lenta entrada de calcio, así como a corrientes de calcio voltaje dependientes.⁴² El calcio, se une a proteínas fijadores y es secuestrado en la mitocondria para prevenir su citotoxicidad. La hiperpolarización que sigue a esta despolarización sostenida tiene un componente rápido por activación de canales de cloro de receptores GABA-a y un componente lento que se debe a activación de canales de potasio voltaje dependientes y asociados a receptores GABA-b que, en condiciones normales, limita la extensión de la descarga.^{42,43}

El sustrato de la epileptogénesis puede ser genético ó adquirido. Las epilepsias idiopáticas, tanto generalizadas como localizadas, parecen tener un sustrato genético monogénico o poligénico. Algunas epilepsias pueden ser también secundarias a alteraciones genéticas que provocan displasias o alteraciones metabólicas neuronales.^{42,44,45}

La identificación de mutaciones en los canales iónicos y en los receptores de neurotransmisores como causa o sustrato de las epilepsias, está influyendo de forma substancial en la clasificación de las epilepsias, cambiando el énfasis del criterio de epilepsias generalizadas y localizadas, idiopáticas y secundarias, al criterio de epilepsias genéticas y adquiridas.^{44,45} En la actualidad, se han identificado más de 20 locus en diversos cromosomas cuyas mutaciones pueden ser el sustrato, monogénico o poligénico, de las epilepsias idiopáticas y de algunas epilepsias secundarias.⁴²

La mayor parte de las anomalías genéticas de las epilepsias idiopáticas son canalopatías que afectan a genes relacionados con la estructura y función de los canales iónicos voltaje-dependientes o asociados a receptores de los neurotransmisores.^{42,44,46}

Las epilepsias producidas por canalopatías identificadas hasta el momento son: la epilepsia benigna neonatal (canal de potasio voltaje dependiente), la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (canal de sodio voltaje

dependiente)⁴⁴ y la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autonómica dominante (canal de sodio del receptor nicotínico)⁴⁶. Hay otras epilepsias en las que se sospecha igualmente una causa genética que altera la función de canales iónicos, incluyendo la muy reciente descripción de anomalías en el canal de cloro del receptor GABA-a, y otros casos en los que la localización de canales iónicos o receptores en el mismo locus, hace sospechar una relación entre ambos.^{42,46}

Se han descrito otras causas genéticas de epilepsia como las mutaciones que producen anomalías en la migración neuronal o alteraciones degenerativas. En estos casos, la epilepsia es la manifestación principal o una manifestación más de la malformación o degeneración. Las alteraciones de la migración neuronal pueden tener una causa genética o intrauterina. En la lisencefalia tipo I se produce una corteza anómala con crisis parciales generalizadas y la esclerosis tuberosa se debe a una mutación en el gen de la tuberina.⁴²

El estudio de los neurotransmisores enfatizó el papel del desequilibrio entre el sistema inhibitor gabaérgico y el sistema excitador glutamaérgico tanto en la génesis como en la propagación de las crisis, dando lugar al desarrollo de fármacos gabaérgicos y antiglutamaérgicos.^{42,45}

Las DAE tradicionales, actúan como inhibidores de la excitación neuronal bloqueando los canales de Na⁺ (carbamazepina, fenitoína,), de Ca⁺⁺ (etosuximida, valproato) o potenciando la inhibición epileptógena por acción directa gabaérgica (fenobarbital, primidona, benzodiazepinas, ácido valproico).³⁸

Sin duda, una de las principales virtudes de las NDAE es la de haber sido diseñadas de manera racional, siguiendo las nuevas hipótesis sobre los mecanismos básicos de la epilepsia. Estas hipótesis son fundamentalmente dos: una hipofunción del principal neurotransmisor inhibitorio cerebral – GABA-, y una hiperfunción de los aminoácidos glutamato y aspartato, que son los neurotransmisores excitadores cerebrales más importantes. Así, la

vigabatrina, tiagabina, felbamato, y gabapentina, actúan aumentando el GABA, mientras que el topiramato, la lamotrigina y también el felbamato inhiben la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios.⁴² En algunos casos, el mecanismo de acción de estos nuevos fármacos no está claro y, en otros, se produce una combinación de acciones.

La facilitación gabaérgica fue procurada estimulando la síntesis de GABA (ácido valproico, gabapentina), inhibiendo su recaptación (tiagabina), reduciendo su catabolismo (vigabatrina), o facilitando la acción GABA en los receptores GABA A (BZD, FB, TPM).³⁸

La inhibición glutamaérgica se consiguió inhibiendo la liberación de ácido glutámico (lamotrigina) o el canal de sodio asociado al receptor (CBZ, DFH, VPA), o antagonizando la acción del ácido glutámico en diferentes receptores (TPM).³⁸

Las NDAE se diseñaron, con la intención de aumentar la eficacia, reducir los efectos adversos y mejorar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las DAE clásicas. A partir de 1990, se han comercializado: vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), oxcarbacepina (OXC) y levetiracetam (LEV)⁴⁰. También se comercializan en algunos países la zonisamida (ZNM), piracetam (PCT), eterobato, remacemida, rufinamida, estiripentol, etc., hasta llegar a cerca de 20 NDAE.⁴⁷

Estos medicamentos representan un gran avance terapéutico, debido a que producen una reducción importante en las crisis epilépticas del 20-50% en pacientes con crisis resistentes a los medicamentos de la pasada generación⁴⁸. Consideramos que aún con estos resultados, es necesario buscar opciones para los que mantienen las crisis, por lo que la búsqueda de nuevos antiepilépticos debe mantenerse como prioridad esencial.

Esta necesidad de nuevos fármacos, no sólo viene dada por la falta de control clínico, sino que también es debida a los importantes problemas que limitan la eficacia de las DAE clásicas: semivida muy corta que obliga a

varias tomas diarias, efectos indeseables sobre el SNC, significativas y graves reacciones idiosincrásicas que conllevan repetidos controles analíticos y, por último, interacciones medicamentosas por inducción o inhibición enzimática que limitan la politerapia.⁴⁷ La ventaja de los nuevos fármacos es que tienen mejor tolerabilidad, fácil uso y reducen su potencial de interacción.⁴⁸

Los nuevos fármacos antiepilépticos han pretendido alcanzar las características ideales: buena biodisponibilidad (menos gabapentina), nula o muy escasa unión a proteínas (vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato), ausencia de metabolismo hepático (vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato), buena tolerabilidad, mínimo porcentaje de reacciones idiosincrásicas (sólo las presentan lamotrigina y oxcarbacepina), y cinética lineal con escasas o nulas interacciones medicamentosas, lo que hace innecesarias las determinaciones de valores séricos.³⁸

Debido al incremento de la disponibilidad de los nuevos fármacos, las opciones de tratamiento son mayores y, por tanto, más complicadas que en el pasado, ya que inicialmente existió un desconocimiento de las indicaciones, contraindicaciones y el modo de empleo, que con la práctica clínica y los estudios publicados han permitido mejorar el manejo del paciente epiléptico.

La mayoría de los estudios iniciales se realizaron en adultos, que tienen una farmacocinética diferente a la de los niños, los cuales pueden presentar diferentes efectos adversos y tienen un espectro mayor de crisis, si consideramos los síndromes epilépticos de la infancia.⁴⁸

Los nuevos fármacos antiepilépticos se indicaron al inicio en las epilepsias focales. Sin embargo, a través de los años algunos han demostrado poseer un amplio espectro.⁴⁹

1.5. Nuevas Drogas Antiepilépticas

Vigabatrina

La vigabatrina es estructuralmente análoga al ácido gamma-amino-butírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio primario del cerebro.^{47,50} Produce inhibición de la GABA transaminasa (GABA-t) e incrementa los niveles cerebrales de GABA.⁴⁸ Es soluble en agua y se absorbe rápidamente por vía oral, con excreción urinaria en el 80 %. Su vida media es aproximadamente de 7 horas.^{50,51} Su única interacción conocida es que disminuye los niveles plasmáticos de fenitoína^{47,48}

Los estudios realizados han demostrado que es efectiva en:

Crisis parciales complejas.^{10,48-50}

Espasmos infantiles (síndrome de West)^{10,50,52}

Espasmos infantiles asociados a esclerosis tuberosa^{48,49,52}

En epilepsias primariamente generalizadas no es útil y puede llegar a empeorar las crisis mioclónicas.⁴⁷

Esta droga ha demostrado ser efectiva con control total de las crisis hasta en el 50 % de los pacientes, con dosis que fluctúan entre 40- 200 mg/kg de peso por día^{10,49} y se ha utilizado en el Síndrome de West con dosis de inicio de 100 mg/Kg de peso por día.⁴⁸

La VGB generalmente se tolera bien; los efectos más frecuentes son somnolencia y cansancio. Otros efectos adversos más raros son irritabilidad, mareo, ataxia, diplopía, depresión e insomnio; se considera que estos efectos son leves y pasajeros.⁴⁸ En los últimos años se ha reportado en muchos pacientes que han estado bajo tratamiento con VGB, reducción concéntrica del campo visual^{47,49}. Este último efecto colateral se debe a que el neurotransmisor inhibitorio GABA está presente de forma importante en todo el SNC, incluyendo la retina y tiene un papel relevante en los efectos

adversos visuales de las drogas antiepilépticas con acciones gabaérgicas, ya que en varias capas de la retina hay células gabaérgicas: amacrinas, horizontales, bipolares, interplexiformes, de Müller y ganglionares.⁵³

La reducción concéntrica del campo visual, en pacientes que reciben dosis estables y prolongadas de VGB, no está en dependencia a la dosis diaria, duración del tratamiento o tienen efecto acumulativo⁵⁴, y en edades pediátricas la prevalencia del defecto visual es menor que en adultos⁵⁵. Hasta el momento actual, el único medio para diagnosticar los defectos del campo visual, es la campimetría, que requiere la activa participación del paciente, lo que no es posible en niños con epilepsia o retardo severo del neurodesarrollo.

Topiramato

El topiramato (TPM) es un sulfamato sustituido derivado del monosacárido D-fructosa.^{49,56} Su acción antiepiléptica surge de forma casual. Investigado inicialmente como posible agente hipoglicemiante, al no mostrar potencial en este sentido en animales normoglucémicos y presentar su grupo, 0-sulfamato, parecido estructural con el grupo sulfonamida de las arenosulfonamidas con acción anticonvulsiva (acetazolamida, sultiame), se decide contemplar su potencial efecto anticonvulsivo a pesar de presentar una estructura diferente a la de las otras NDAE.⁵⁷

Posee múltiples mecanismos de acción que contribuyen a su amplio espectro terapéutico⁴⁹

- Bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje.
- Aumenta la actividad del ácido gamma-aminobutírico en los receptores GABA-a.
- Reduce la liberación del glutamato (neurotransmisor excitatorio).
- Inhibe la anhidrasa carbónica eritrocitaria.

Es rápidamente absorbido y tiene interacción mínima con otros anticonvulsivantes.⁵⁸ La unión a proteínas es muy baja (menor del 15%). Apenas hay metabolismo hepático y el 80% se elimina por la orina sin modificar. Su semivida es de 20-30 horas.⁵⁶

Está indicado en crisis parciales^{10,58} y generalizadas.^{49,58} Ha demostrado ser efectivo en el síndrome de Lennox-Gastaut, espasmos infantiles y en la epilepsia parcial refractaria en los niños.^{49,56,58}

Se utiliza en dosis inicial de 0,5-1 mg/kg diarios, con incrementos cada 2 semanas hasta 10 mg/kg al día.^{58,59} Se ha utilizado en el Síndrome de West hasta 25 mg/kg/día.⁴⁹

Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia, fatiga, cefalea, diplopía, ataxia,⁵⁶ dificultades de lenguaje, parestesias^{58,59}. También puede producir pérdida de peso y favorece la formación de cálculos renales^{60,61}. Si existen antecedentes familiares de cálculos renales no deberá indicarse este medicamento⁴⁹. Recientemente se han descrito anhidrosis, hipertermia, miopía y glaucoma de ángulo estrecho⁵⁶.

Lamotrigina

La lamotrigina, es una feniltiacina, sin relación estructural con el resto de las NDAE⁵⁰ que ha demostrado su eficacia en:

Síndrome de Lennox-Gastaut.^{10,49,50,62}

Crisis parciales^{50,63-65}

Crisis generalizadas^{10,50,65}

Posee acción inhibitoria en la liberación de aminoácidos excitatorios, fundamentalmente glutamato y en menor grado aspartato^{49,50,62,64,66} y bloquea los canales de sodio dependientes o sensitivos de voltaje^{49,62,64} estabilizando las membranas neuronales⁶⁶.

Tiene una absorción oral rápida y completa, moderada afinidad por las proteínas plasmáticas, y se elimina por vía urinaria y hepática.^{49,66} Cuando se usa en terapia combinada con VPA, prolonga la vida media del VPA de 24 a 59,6 horas^{64,66}. La lamotrigina no altera el metabolismo de otros fármacos, aunque puede reducir en un 25 % los niveles de ácido valproico⁴⁹.

La dosis depende de la combinación de drogas previas del paciente. Cuando el paciente recibe VPA se comienza por 0,2 mg/kg al día con incrementos cada 2 semanas hasta 5 mg/kg. Si no utiliza VPA, se comienza con 2 mg/kg diarios y se puede ajustar hasta 15 mg/kg⁶⁶.

Los efectos adversos se han reportado en el 10 % de los pacientes y el más importante ha sido el rash cutáneo^{49,50,63,66}, de tipo maculopapular o eritematoso en el 12 % de los casos⁵⁰. Se ha reportado Síndrome de Stevens-Johnson en el 1 % de niños y 0,3 % de adultos^{50,51,64,66}, cuando se administra en terapia combinada con ácido valproico. Ha sido utilizado también en otros procesos como la profilaxis de la migraña y los trastornos bipolares⁶⁶.

Gabapentina

La gabapentina (GBT), es un aminoácido análogo estructural del GABA pero, a diferencia de éste, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica.⁶⁷ Tiene un mecanismo de acción no muy bien conocido aunque se propone que participa de la siguiente forma:^{68,69}

- Disminuye los niveles de glutamato a través de la aminotransferasa de aminoácidos de cadena ramificada.
- Induce la síntesis de GABA en el cerebro.
- Modula los canales de calcio o sodio dependientes de voltaje.⁴⁹
- Induce el incremento en la producción de serotonina.

La GBT es metabolizada en el riñón y excretada sin modificarse por la orina (80 %) y las heces (20 %) ⁶⁸ y apenas se une a proteínas plasmáticas

(menos del 3%).⁶⁷ Esta cualidad de no requerir metabolismo hepático, hace que no interaccione con otras drogas y tenga alta tolerabilidad a dosis altas.¹⁰ Su vida media es de 5-7 horas, lo que obliga a darla tres veces al día para mantener un nivel eficaz; pero, la amplia variabilidad interpersonal en la biodisponibilidad del fármaco hace que el intervalo oscile entre 4 y 22 horas.⁶⁷

Está indicada principalmente en crisis parciales simples o complejas^{10,49,67,68,70} y en las tónico-clónicas generalizadas⁷¹. Recientemente ha demostrado eficacia en alteraciones psiquiátricas y en otros trastornos neurológicos no epilépticos, como el dolor neuropático, trastornos del movimiento, espasticidad y migraña⁷².

La dosis propuesta en los niños es de 30 a 90 mg/kg de peso por día, pero se plantea que en casos refractarios puede llevarse hasta 50-100 mg/kg al día.^{49,70} Sus efectos adversos más comunes son: somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y nistagmus.^{49,68,71} También se ha reportado ganancia de peso e hiperactividad en menos del 10 % de los pacientes.⁷³

1.6 Tratamiento no farmacológico

En la actualidad, son múltiples los intentos terapéuticos que se ensayan en el mundo, cuando no se logra una respuesta adecuada a las NDAE. Entre ellos debemos considerar:

- Cirugía de la epilepsia.
- Estimulación del nervio vago.
- Dieta cetogénica

Aunque todas ellas han contribuido en mayor o menor medida a mejorar el pronóstico en algunos grupos de enfermos, es la cirugía de epilepsia la que, en las últimas dos décadas, ha alcanzado los resultados más eficaces.⁷⁴

Cirugía de la epilepsia (CE)

La publicación de Victor Horsley en 1886 sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico de la epilepsia, junto con la introducción del EEG para localizar anomalías epileptógenas susceptibles de resección, en la primera mitad de siglo XX, representan los comienzos de esta modalidad terapéutica, que se ha desarrollado extensamente en los últimos años ⁷⁵.

La cirugía de la epilepsia es un método ampliamente aceptado como tratamiento de elección, cuando la terapia médica ha fallado. ^{10,76}

Para constituirse en candidato a resección de foco epileptógeno el paciente debe reunir condiciones tales como: ⁷⁴

- Una zona epileptogénica bien definida, entendida como el área cerebral responsable de las crisis cuya resección es necesaria y suficiente para suprimirlas. Su identificación requiere la convergencia de la clínica, la neurofisiología, la neuropsicología y la imagenología (estructural y funcional).
- Que esta zona se encuentre en un área poco elocuente, vale decir que su remoción quirúrgica no dé lugar a secuelas de significación clínica.

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 ⁷⁷.

Los procedimientos quirúrgicos aplicables al tratamiento de la epilepsia se clasifican en curativos y paliativos. ⁷⁸ Los curativos incluyen las resecciones temporales y extratemporales y los paliativos la callosotomía y la transección subpial múltiple.

La selección de la técnica quirúrgica ha sido determinada de la siguiente forma ⁷⁹

- La 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 ¹⁰.
- 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, entre las que se encuentran: defecto motor contralateral (1-2 %), hematoma postquirúrgico, infecciones, hidrocefalia, cambios neuropsicológicos por cirugía del hemisferio dominante y síndrome de desconexión por callosotomía, el cual es muy raro. ⁷⁹

La localización del foco epileptógeno debe realizarse al menos por RM y estudios de EEG. A veces se requiere de varios días de monitorización video-EEG para su localización. La RM ha permitido avanzar notablemente en el manejo quirúrgico de la epilepsia, permite la identificación no invasiva de áreas de función neurológica anormal, particularmente las estructuras temporales mesiales (hipocampo, amígdala, y giro parahipocampal) y las displasias corticales focales y otras alteraciones del desarrollo cortical que debutan tempranamente en la vida en forma de epilepsias de difícil control. ⁷⁵

Los criterios de selección para CE deben considerarse exhaustivamente, con especial atención en precisar la real intratabilidad de la epilepsia, la operabilidad y la necesaria 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, tales como: el tipo de síndrome epiléptico, etiología, vulnerabilidad y plasticidad cerebral. ⁸⁰

Estimulación Del Nervio Vago (ENV):

La estimulación del nervio vago es una técnica paliativa, actualmente considerada parte de los procedimientos quirúrgicos en epilepsia. El primer implante humano se realizó en 1988. En 1997, la Food and Drugs Administration (FDA) aprobó su utilización como tratamiento añadido en adultos y niños mayores de 12 años ⁸¹.

Su mecanismo de acción no es bien conocido, parece que no es único y que su acción tiene lugar en varios puntos del Sistema Nervioso Central. Se han postulado teorías sobre su relación con las estructuras corticales mediadas por el tálamo ⁸¹.

El estimulador (generador de litio y electrodo) se implanta subcutáneamente en la región infraclavicular. El abordaje quirúrgico es similar al realizado para una endarterectomía y requiere anestesia general, aunque en algunos centros se utiliza anestesia cervical. El electrodo se enrolla de manera helicoidal alrededor del nervio vago izquierdo, donde provoca menos problemas cardiológicos. Una vez colocado, se programa el generador utilizando un mando transcutáneo. Las características del estímulo, como intensidad, frecuencia, tiempo “on-off” entre otras, pueden modificarse externamente mediante un programa informático y dependerán de la eficacia y de la tolerabilidad del paciente. ⁸²

Las complicaciones intraoperatorias descritas son: infecciones, paresia de las cuerdas vocales, síndrome de Horner y debilidad facial unilateral. ⁸¹ También se han descrito casos de bradicardia y asistolia, durante la verificación intraoperatoria del funcionamiento. ⁸¹ Los efectos secundarios descritos después de la implantación del estimulador son: ronquera, tos, disfonía, molestias al tragar, hipo, cefalea y náuseas, o molestias gástricas. ⁸³

Este método de tratamiento, hasta el momento ha sido aplicado en miles de pacientes, pero con un alto costo tecnológico (aproximadamente \$ 9 000 usd, sólo el generador) ⁸²

Dieta Cetogénica (DC)

El primer reporte de asociación de actividad epiléptica y dieta, se remonta a una referencia bíblica (San Marcos 9:14-29), con el uso de la oración y el ayuno para el control de las convulsiones, sin embargo, la primera evaluación científica sobre el uso de la manipulación dietaria, fue reportada por Guelpa en 1911.⁸⁴

En la década del '20, el investigador Hugh Conklin, considerando que las convulsiones se originaban en el intestino, prescribía un “descanso” digestivo que podría durar hasta 10 a 20 días, lo que producía una dramática disminución de los ataques epilépticos.⁸⁵ Posteriormente investigadores como Gueyelin y Livingstone, también comprobaron que el ayuno prolongado repercutía de forma favorable sobre las convulsiones.^{84,86}

La verdadera difusión de la DC, ocurre a partir de 1921, con los estudios sobre el papel anti-epileptógeno de la cetosis llevados a cabo por Wilder en la John's Hopkins University, quien atribuyó las propiedades anticonvulsivantes a la producción de cuerpos cetónicos.^{84,87}

Se mantuvo en uso creciente la DC, hasta después de 1938, cuando se sintetiza la fenitoína y con el desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas y como consecuencia de la II Guerra Mundial, su uso comienza a disminuir.^{84,85}

Su resurgimiento, como alternativa terapéutica de la epilepsia, se produce a finales del siglo, en la década de los '90, como reconocimiento a los resultados de sus precursores, y simultáneamente con la aparición de las nuevas drogas antiepilépticas.⁸⁵

Posteriormente se ha extendido su uso a otros países de Europa, Canadá y Sudamérica, donde se han creado Centros de Investigación y Tratamiento que han contribuido al perfeccionamiento de las técnicas, a un mayor acercamiento al mecanismo de acción anticonvulsivante, y a la creación de protocolos, normas y procedimientos, que resumen muchos años de trabajo.⁸⁵

En Cuba, la DC ha tenido promotores históricos, como los Doctores en Ciencias Joaquín Pascual Gispert y Desiderio Pozo Lauzán. Se ha intentado la implementación de la dieta en niños con epilepsia refractaria, pero por carecer de una metodología nacional, la intolerancia a las presentaciones de alimentos y la falta de capacitación del personal, no ha sido posible obtener resultados publicables. A finales de 2007, se publicó un reporte de caso en la Revista Cubana de Pediatría, con Síndrome de West refractario, que evolucionó de forma satisfactoria con DC.⁸⁸

Hay que considerar que la DC, rica en grasas, con adecuadas proteínas y muy bajos niveles de carbohidratos^{84,86,87}, exige un cambio radical en los hábitos dietéticos del niño, que requiere un control muy estrecho en la etapa inicial de cetosis y que la educación a la familia y a los pacientes tiene que ser un aspecto inicial y programado, no un aprendizaje que se adquiera sobre la marcha, para evitar errores.

Para explicar las propiedades anticonvulsivantes de la dieta cetogénica se han planteado las siguientes teorías:⁸⁹

- Los cuerpos cetónicos tienen un efecto estabilizador directo del Sistema Nervioso Central
- La acidosis metabólica resultante:⁹⁰ disminuye la actividad excitatoria de receptores NMDA y modifica el umbral convulsivo.
- Cambios en el metabolismo de algunos aminoácidos: GABA, glutamato, glutamina y aspartato.

La teoría energética de la cetosis ha podido aportar nuevos elementos a su comprensión, como son:⁹¹

- Los bajos niveles de glucosa, producen transición de energía a los cuerpos cetónicos y controlan las convulsiones a través de múltiples cambios integrados en los sistemas neurales inhibitorios y excitatorios.

- La mayor disponibilidad de energía cerebral, puede reducir la excitabilidad celular

Desde sus inicios, la DC se ha ido modificando y actualmente sus indicaciones abarcan un campo mucho mayor que las epilepsias refractarias. Se han demostrado sus beneficios en: la deficiencia de proteína transportadora de glucosa y del complejo piruvato-deshidrogenasa.⁹²

Se han desarrollado 3 tipos fundamentales de DC:

DC Clásica: ^{85, 93}

Contiene un alto porcentaje de grasas saturadas de cadena larga, que tienen el inconveniente de que la hacen menos apetecible y poco variada.^{84,,90} Estas grasas abundan en la manteca, mantequilla, crema de leche, margarina y mayonesa. En esta dieta, la proporción grasas/proteína + carbohidratos es de 4:1.⁹⁰

DC con Triglicéridos De Cadena Media (TCM):

Propuesta por Huttenlocher en 1971, con el objetivo de mejorar el sabor⁹⁰, facilita la absorción gastrointestinal y reduce efectos adversos iniciales. Emplea triglicéridos de cadena media con ácidos grasos de 8 a 12 átomos de carbono, que penetran fácilmente en la mitocondria del hígado, corazón y riñón, sin necesidad de utilizar carnitina.⁸⁷ Esta dieta tiene mayor capacidad para inducir cetosis, incluye menor proporción de grasas, pero se ha visto mayor intolerancia digestiva en aceites ricos en TCM.⁹⁰, con aparición de diarreas frecuentes, que la hacen menos tolerable que la DC Clásica.⁹²

DC con TCM Modificada:

Incorpora grasas de cadena media y larga, con menores volúmenes de aceite, que la hacen más apetecible, pero no ha demostrado ser más efectiva que las anteriores.⁹⁰

En la mayoría de los protocolos, se propone un período inicial de hospitalización, que comienza con ayuno prolongado para alcanzar el estado ideal de cetosis⁹⁴, aunque algunos estudios comparativos consideran que la restricción calórica y de líquidos es suficiente para crear el estado de cetosis efectivo, sin necesidad del ayuno prolongado^{95,96}, lo que disminuye considerablemente sus efectos adversos. Posteriormente se inicia el aporte calórico estrictamente calculado, siempre teniendo en consideración las preferencias alimentarias del paciente y con una presentación atractiva de los alimentos, tanto por su sabor como por su apariencia, sin descuidar el aporte calórico.

Una vez estabilizados los niveles de cetosis, el paciente puede ser egresado y continuar el tratamiento de forma ambulatoria. Siempre se deben dar suplementos de calcio, vitaminas y hierro⁹³, así como llevar un estricto control del contenido de carbohidratos en los medicamentos de uso habitual del paciente, en medicamentos eventuales e incluso en la pasta dental que utiliza⁹³, porque pueden inhibir el proceso normal de cetosis.⁹⁷

El monitoreo de los cuerpos cetónicos debe ser estricto, para mantenerlos en los valores establecidos según la metodología de trabajo. El más utilizado en niños, es la determinación de cuerpos cetónicos en orina, mediante tiras cualitativas por cruces que pueden representar concentraciones de cuerpos cetónicos de 80 y 160 mmol (+++ y ++++ respectivamente)⁹⁸. Su limitación fundamental es que no siempre los valores en orina reflejan la cetonemia real⁹⁹, pero se ha extendido su uso por ser el más sencillo, barato y el menos invasivo.^{92,100,101}

El tiempo de duración de la dieta está determinado por la respuesta anticonvulsiva y la tolerancia. El tiempo mínimo para evaluar efectividad es de 3 meses, pero lo ideal es mantenerla de 1 a 3 años.¹⁰²

Las principales causas de abandono de la dieta son:^{102,103}

- Los familiares la consideran muy restrictiva.
- Poca efectividad.

- Enfermedades intercurrentes.
- Incumplimiento en niños mayores con autonomía.
- Presencia de complicaciones

En muchas ocasiones el tratamiento antiepiléptico puede disminuirse o incluso suprimirse, cuando se ha demostrado la efectividad de la DC^{90,102}, e incluso se ha logrado una suspensión total de los fármacos en el 54% de los pacientes.¹⁰²

La experiencia internacional en la aplicación de la DC, incluye casi todos los tipos de crisis y síndromes epilépticos con evolución refractaria, pero no es posible conocer la efectividad selectiva en diferentes tipos de crisis ya que no se han realizado estudios controlados.^{89,104}

La tendencia actual se dirige a la aplicación de la DC no sólo en las crisis refractarias, sino considerar la dieta como tratamiento de la epilepsia de debut, en pacientes aún vírgenes a todas las drogas, donde se han obtenido resultados con control total del 100% a los 6 meses de tratamiento.¹⁰⁵

Su efectividad con relación al control total de las crisis ha variado desde un 7 a 33%^{10,89,106-109}, se ha logrado disminuir las crisis en más del 90 % entre el 22 y el 56%,^{89,106,109,110} y la reducción de crisis a la mitad en el 35 al 90% de los pacientes.^{103,109,111} En algunos estudios se ha observado que la mayor respuesta se produce en los primeros 6 meses de tratamiento, con disminución gradual de la eficacia después de 9 a 12 meses de tratamiento^{109,110}, y en otros no hay variaciones significativas de la respuesta durante el primer año de tratamiento.^{112,113}

También se ha demostrado el efecto de la DC, sobre el trazado electroencefalográfico. Cuando la dieta comienza a ser efectiva, se produce una franca mejoría del ritmo de base^{90,107}, que puede demostrarse hasta en el 72% de los pacientes, y disminución de la actividad paroxística^{10,107,113} hasta en el 57% de los pacientes¹⁰⁹. Se han reportado casos con evolución electroencefalográfica hacia la normalidad.⁹⁰

Durante mucho tiempo se especuló, que la DC no provocaba efectos adversos importantes, pero al extenderse su uso, se comenzaron a describir las complicaciones más frecuentes. Una de las razones para proponer la DC como alternativa de tratamiento, es el hecho de que ésta tiene menor posibilidad de generar efectos adversos que muchas de las drogas antiepilépticas tradicionales. La dieta tiene complicaciones, que en su mayoría son controlables con ajustes a cada paciente.¹⁰⁰

Los efectos adversos más frecuentes con la DC, son el estreñimiento en la DC Clásica y la intolerancia gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos) en la DC con TCM.¹⁰⁰ Se considera que alrededor del 10% de los niños presentan reacciones adversas de importancia con esta modalidad de tratamiento^{114,115} tales como, anorexia^{100,114}, hipoproteïnemia^{90,114}, hiperlipidemia^{100,102,116}, nefrolitiasis^{114,117,118} y pobre ganancia de peso y talla^{114,119}, entre otros.

La frecuencia de litiasis renal, descrita hasta en el 6,8% de los pacientes, es debida a hipercalciuria y descenso del Ph de la orina.¹¹⁷ Esta complicación puede ser prevenida con la alcalinización de la orina hasta un Ph de 6,5 y suficiente aporte de líquidos.^{85,117} La constipación, atribuida a la restricción de líquidos, a la disminución del volumen de alimentos y a la mayor absorción intestinal¹⁰⁰, puede ser tratada gentilmente con laxantes sin carbohidratos.⁸⁵ Las afectaciones pondoestaturales son producto del insuficiente aporte de requerimientos energéticos y vitamínicos diarios, sobre todo de vitaminas hidrosolubles (complejos B y C), por lo que requiere un seguimiento nutricional con el adecuado aporte de vitaminas hidrosolubles, carnitina y calcio y un control médico integral periódico. Con la DC Clásica, se ha demostrado un crecimiento apropiado sin cambios significativos en los índices bioquímicos¹²⁰, aunque no se recomienda su uso por más de 2 años.

A pesar de las complicaciones referidas en la bibliografía, en un estudio realizado por Ríos y colaboradores¹⁰⁰, se comparan los efectos indeseables

entre las drogas antiepilépticas y la DC durante 6 meses y se reporta una reducción del 58,8% de los mismos a favor de la DC.

En los últimos 10 años, se han visto avances significativos en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. Muchas de estas investigaciones han llevado a su mejor entendimiento. Tenemos por lo tanto que ahondar no sólo en el estudio de la epilepsia sino también, con mejor información, disminuir la incidencia de la epilepsia de difícil control.



CAPÍTULO 2

DISEÑO METODOLÓGICO

2. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Método

Técnicas de Recolección de Información:

Se identificó el Problema de información con el empleo del Modelo Big 6 para su solución. Se confeccionó un mapa conceptual (Anexo 1), para la formulación de una estrategia de búsqueda de la información. Se realizaron búsquedas bibliográficas y documentales utilizando el gestor de bases de datos Procite 5.0.1, HINARI, EBSCO, MEDLINE, COCHRANE y se dejaron abiertas 8 alertas en sitios específicos, para la actualización continua del tema de Investigación. Se realizaron entrevistas no estructuradas a expertos como el profesor Joaquín Pascual Gispert y el profesor José L. Panico de Argentina. Con la información obtenida se construyó y evaluó el marco teórico de esta investigación.

La investigación clasifica como estudio descriptivo, de carácter longitudinal prospectivo, en tanto permite caracterizar desde una perspectiva clínica, diagnóstica, terapéutica, pronóstica y económica a los pacientes con epilepsia de difícil control, tratados con NDAE e ingresados en el servicio de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” en el período comprendido desde marzo de 2002 hasta diciembre de 2006. Posteriormente se realizó un estudio analítico observacional para evaluar los factores asociados al fallo terapéutico a las NDAE.

El universo del estudio estuvo constituido por 118 pacientes con EDC, en los que se descartaron causas modificables³⁰ (Anexo 2), remitidos desde otros centros Hospitalarios del país o atendidos en el servicio, para lo cual cumplían los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes tratados con 2 o más DAE tradicionales, sin respuesta favorable por más de 6 meses.
- Síndromes epilépticos, generalizados o focales sintomáticos, sin respuesta favorable a la terapéutica habitual, entre uno y seis meses de tratamiento.
- Pacientes con 2 status epilépticos o más, sin respuesta al tratamiento.
- Pacientes que aunque tienen aparente control de su enfermedad, presentan reacciones adversas a la medicación que les impiden el desarrollo normal de sus habilidades o capacidades.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no podían garantizar el seguimiento por al menos un año.
- Pacientes en los que los familiares no dieron su consentimiento para el uso de nuevas drogas.
- Pacientes que recibieron ó recibían alguna de las NDAE en el momento de su ingreso.

La muestra de estudio, quedó constituida por 111 pacientes, con diagnóstico de EDC, que recibieron tratamiento con alguna de las NDAE (vigabatrina, lamotrigina, topiramato, gabapentina), en terapia adjunta.

Los 111 pacientes, se clasificaron según las recomendaciones de la ILAE de 1989 ²⁶, con diferenciación intencional de los que presentaron crisis focales asociadas a espasmos epilépticos, que se utilizó como variable comparativa con el Síndrome de West. Se consideraron como otras crisis generalizadas las mioclónicas, tónicas, tónico-clónicas y otras no asociadas a Síndromes específicos.

Se realizaron al ingreso los siguientes estudios para precisar el diagnóstico etiológico:

- hematológicos: química sanguínea, incluye ácido láctico, ácido pirúvico y amoniaco séricos.
- Inmunológicos y genéticos: para descartar afecciones prenatales en pacientes con signos orientadores como microcefalia, dismorfias, alteraciones oculares, y otras.
- Valoración oftalmológica.
- Pruebas metabólicas en orina y suero.
- Biopsia muscular con microscopía electrónica en casos de sospecha de enfermedades neuroprogresivas.
- Ultrasonido craneal en lactantes y abdominal en la totalidad de los pacientes.
- Estudios de EEG y Video-EEG
- Estudios de neuroimagen.

Se operacionalizaron 12 variables, 4 cuantitativas y 8 cualitativas (Anexo 3)

Durante el ingreso se orientó a los padres o tutores del niño, en la confección del diario de crisis epilépticas, para conocer número, horario e intensidad de las mismas, tanto durante el ingreso como en el seguimiento extrahospitalario.

Se confeccionó modelo de recolección de datos primarios (Anexo 4), con los datos de la Historia clínica y la información obtenida directamente por interrogatorio, con el objetivo de unificar las variables de estudio y la evolución en cada caso.

Los pacientes egresados se remitieron a la Consulta de estudio de epilepsia refractaria creada para la línea de investigación del Servicio. La misma fue llevada a cabo semanalmente durante la investigación, por la autora y otros neuropediatras entrenados.

Al primer mes de tratamiento, se llenó el modelo de reacciones adversas a las NDAE, (Anexo 5) y se actualizó en las consultas de seguimiento. A los 6 meses de tratamiento se obtuvo el peso del niño y la dosis de medicamento que estaba utilizando, para el cálculo de costo según precios oficiales en Cuba (Anexo 6).

Criterios de evolución:

- Se tuvo en cuenta en la evolución clínica la persistencia de las crisis epilépticas en número por día, semana o mes. No se consideró en la evolución la intensidad, salvo en casos con status epiléptico focal o generalizado. El horario de las crisis no se consideró de valor evolutivo, sino terapéutico, porque permitió ajustar las subdosis de medicamentos.
- Los pacientes fueron evaluados al mes, 3 meses, 6 meses y un año de tratamiento, estuvieran hospitalizados o ambulatorios.

Criterios de evaluación:

- Control total: cuando desaparecieron completamente las crisis epilépticas, o se produjeron recaídas de corta duración asociadas a infecciones intercurrentes, diarreas, falta de algún medicamento, con recuperación del estado de control total una vez normalizada la situación.
- Menor frecuencia: cuando disminuyeron las crisis presentadas al inicio del tratamiento, en el 50 por ciento o más, aunque existieran recaídas asociadas a infecciones, diarreas, falta de algún medicamento, con mejoría una vez normalizada la situación.
- Igual: cuando el número de crisis disminuyó en menos del 50%, se mantuvo invariable o aumentó después de administrado del nuevo medicamento.
- Cambio de droga: cuando fue necesario suspender o cambiar la terapéutica por evolución desfavorable o aparición de reacciones adversas que impidieron continuar el tratamiento. Provocó salida del estudio.

- Fallecido: muerte durante el tiempo que permaneció en la investigación, independientemente de su causa. Provocó salida del estudio.

Criterio único de respuesta: se consideró el control total.

Criterios de salida del estudio: aquellos niños que no asistieron a más de una consulta de seguimiento y por tanto no es posible medir la evolución (denominados perdidos de vista y no son evaluables) o por abandono voluntario. Se consideraron asimismo, los cambios de droga o fallecidos durante la investigación.

Fallo terapéutico al año: se consideró a las salidas del estudio, evolución desfavorable, necesidad de cambio de droga o fallecimiento durante la investigación.

2.2. Técnicas y procedimientos de diagnóstico y tratamiento:

- Electroencefalograma: al ingreso y evolutivos cada mes en los primeros 3 meses de tratamiento, con frecuencia según consultas de seguimiento. Se utilizó equipo Digital Medicid 4 de Neuronic s.a, de producción nacional de 19 canales y Video-EEG en Medicid 5 de Neuronic s.a. Se utilizaron electrodos de superficie y colocación según Sistema Internacional 10-20, con referencia orejas cortocircuitadas. Filtro de corte de 0,5-30 Hz y frecuencia de muestreo de 200 msec.
- Estudios de neuroimagen: se realizó Tomografía Axial Computarizada en equipo Siemens multicorte de 64 canales y Resonancia Magnética en equipos Siemens de 1,2 tesla y 0,35 tesla.
- Potenciales evocados visuales: al ingreso, realizados en Equipo de Potenciales multimodales Neurónica 04, de Neurónica s.a. y evolutivo a los 6 meses de tratamiento a los tratados con Vigabatrina.

Los criterios de selección para cada NDAE fueron los siguientes:

Vigabatrina: En los espasmos epilépticos asociados o no a crisis focales, crisis focales y Síndrome de Lennox- Gastaut.

- Dosis: de 20 mg/kg/día, con incrementos de 50-100mg cada 3-5 días hasta dosis tope de 150 mg/kg/día.(2- 3 subdosis diarias)

Lamotrigina: Amplio espectro. Indicada en todos los tipos de crisis.

- Dosis: Asociada a ácido valproico (VPA): 0,2-5mg/kg/día, regulando cada 15 días.
- Sin VPA: 2-15 mg/kg/día, regulando cada 15 días. (2 subdosis diarias)

Gabapentina: Crisis parciales simples o complejas, generalizadas tónico-clónicas. status recurrentes y focales con espasmos.

- Dosis: de 30 a 90 mg/kg/día en 3 subdosis.
- Esquema escalonado administrando 300 mg el primer día, 600 mg el segundo día y 900 mg el tercer día en pacientes de más de 10 kg de peso.
- A partir de 3 600 mg/día se indicaron 4 subdosis.

Topiramato: Amplio espectro. Síndrome de Lennox-Gastaut, focales sintomáticas, acinéticas, mioclónicas y Síndrome de West.

- Dosis: de 0,5 a 1 mg /kg/día con incrementos cada 15 días hasta dosis tope de 15 mg/kg/día.

2.4. Aspectos Éticos

Desde el punto de vista ético, el paciente epiléptico ha recibido diferentes consideraciones por parte de la sociedad. Las opiniones en cuanto a la capacidad intelectual de ellos y la posibilidad de limitaciones han sido tema muy polémico a través de los años y de las diferentes culturas.

Antes de ser incluidos en el estudio se le solicitó a cada uno de los padres, o en su defecto al familiar a cargo del niño, su consentimiento informado de forma verbal. Se explicaron los objetivos del estudio y la importancia de su participación. Se les informó de las ventajas y de las posibles reacciones

adversas de los medicamentos indicados en su hijo (con actualizaciones periódicas según los reportes mensuales de la Literatura) y de la posibilidad de abandonar el estudio si así lo desearan, sin repercusión alguna ante la necesidad de atención médica posterior. Por la larga evolución con las crisis epilépticas en los niños estudiados y las ventajas reportadas en la Literatura científica con el uso de las NDAE, no consideramos oportuno crear un Grupo control en este momento, por lo que cada paciente se convirtió en el control de sí mismo. (Anexo 7)

Fuentes de información

Primaria:

- Modelo datos primarios. (Anexo.4)
- Modelo de reacciones adversas (Anexo 5)
- Precios oficiales de NDAE (Anexo 6).

Secundaria: Historia clínica

2.5. Técnicas de Procesamiento de la Información

Se creó una Base de datos en Microsoft Access 2003, que se actualizó semanalmente, con la información contenida en los anexos 2, 3 y 4. Se realizaron análisis preliminares de la información con filtros de selección y se crearon 60 Tablas de consulta para el procesamiento de las variables. Se creó además una Base de datos similar en Microsoft Excel, para el procesamiento con fórmulas matemáticas.

2.6. Técnicas de Procesamiento estadístico

Los datos primarios se procesaron con los programas informáticos Access 2003, SPSS 10.1, BioSTAt 2.02, InSTAt 3.1, y MedCalc 4.2.

Las variables cualitativas se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales.

Para los porcentajes de interés, se calculó su intervalo de confianza con el 95% de confiabilidad (IC al 95%), dado por sus cotas inferior y superior, el cual aporta el rango esperado de valores donde se puede encontrar el porcentaje correspondiente con ese nivel de confianza, en cualquier estudio que se pueda realizar con características similares al presente.

La investigación de la asociación entre variables cualitativas se materializó con la prueba de independencia basada en la distribución ji al cuadrado (“ji al cuadrado de independencia” o, “ji al cuadrado de asociación”). En las Tablas con los valores absolutos no nulos dispuestos en dos filas y dos columnas (Tablas 2x2), en lugar de la prueba ji al cuadrado se utilizó el test de la probabilidad exacta de Fisher.

La significación estadística de la tendencia al aumento o disminución presente en una secuencia de porcentajes vinculados a distintos instantes de tiempo, se dilucidó por medio del coeficiente de correlación lineal r de Pearson.

El test de comparación de proporciones asentado en la distribución ji al cuadrado constituyó el método de análisis de la significación de las diferencias presentes en un conjunto de porcentajes. En todas las pruebas estadísticas inferenciales, se empleó el nivel de significación 0.05.

La Regresión Logística (RL) dicotómica fue el procedimiento utilizado para el estudio del efecto que tienen varios factores (“variables explicativas”, “predictoras” o “covariables”), al actuar simultáneamente sobre la probabilidad de respuesta terapéutica. La definición de los predictores más relevantes se sustentó en el Test de reducción de variables. La validación de los modelos se basó en el análisis de la Concordancia Evento–Predicción, fundamentado en el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, y su intervalo de confianza con el 95% de confiabilidad.

Variables utilizadas en los modelos logísticos

Las variables que sustentaron los modelos estudiados se detallan a continuación.

Variable	Respuesta terapéutica	Etiología	Neuroimagen	Edad de inicio de las crisis
Codificación	1:Exito, 0: Fallo	1: Sintomática, 0: Probablement e sintomática	1: Con alteración estructural, 0: Sin alteración estructural	1: Antes del primer año de edad, 0: Al año o posterior

Se utilizaron además las variables “Tipo de Síndrome”, “Actividad paroxística en EEG” y “Número de drogas tradicionales fallidas”, caracterizadas de la forma que sigue por medio de variables indicadoras, debido a que, cada una de ellas posee más de dos categorías. El Tipo de Síndrome Epiléptico se expresó a través de tres variables Z1, Z2, Z3; la Localización de paroxismos electroencefalográficos mediante dos variables F1 y F2; el Número de drogas fallidas, por medio de tres variables M1, M2 y M3. Los detalles se muestran a continuación.

Tipo de Síndrome	Z1	Z2	Z3
Otras generalizadas	0	0	0
S. Lennox–Gastaut	1	0	0
S. de West	0	1	0
Síndromes Focales	0	0	1

Número de drogas tradicionales fallidas	M1	M2	M3
5 ó más	0	0	0
4	1	0	0
3	0	1	0
2	0	0	1

Actividad paroxística en EEG	F1	F2
Multifocal	0	0
Generalizado	1	0
Focal	0	1

Con esto, se dispone de 7 variables físicas (es decir, empíricas: observables en la práctica), y se cuenta con 12 variables matemáticas. De todas las variables matemáticas, la Respuesta terapéutica es la variable dependiente o variable de respuesta; las restantes variables matemáticas son variables independientes o predictores.

Los anteriores procedimientos de análisis estadístico se sustentaron en 29 Tablas y 15 Figuras.



CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3. RESULTADOS

Se estudiaron 111 pacientes, 70 varones (63,0%) (Tabla 1) para una proporción de 18:10. La mitad de los pacientes ingresaron en el servicio para recibir tratamiento con NDAE, entre 1 y 4 años de edad, con casos muy esporádicos después de los 10 años, con un tiempo de evolución promedio de 2,5 años.

El inicio de las crisis (Tabla 2), se produjo en el primer año de vida en más del 70 por ciento de los pacientes, fundamentalmente en el primer semestre, con predominio del sexo masculino, pero de forma no significativa. Comparamos la edad de inicio de las crisis con la edad de ingreso en la Figura 1, donde se muestra que el pico mayor de inicio se encontró antes del año, mientras que el ingreso se realizó, en la mitad de los pacientes después del año.

La procedencia geográfica (Tabla 3), muestra que más del 60% de los pacientes provenían de Provincia Habana y otras provincias, ya que nuestro servicio de Neuropediatría funciona como Centro de Referencia Nacional en la especialidad.

Desde que adquirimos las NDAE, se han utilizado en diferentes tipos de epilepsia, teniendo en cuenta la indicación precisa del fármaco, sus posibles interacciones en politerapia y el tipo de Epilepsia ó Síndrome epiléptico de debut en cada paciente. Los resultados muestran (Tabla 4), que las epilepsias más frecuentes fueron las focales (39,7%), seguidos por el Síndrome de West (23,4%). Las focales asociadas a espasmos epilépticos, representan el 18,9% y solo el 4,5% presentó crisis generalizadas (tres pacientes con epilepsia polimorfa, uno con crisis de apnea recurrentes y uno

con epilepsia mioclónica temprana y malformaciones graves de la línea media).

En los estudios electroencefalográficos (EEG) (Tabla 5), se detallan las variantes en los paroxismos epilépticos presentados. Más del 50% de los pacientes tuvo paroxismos localizados en áreas específicas del cerebro, lo que está en relación con la mayor frecuencia de crisis focales. La hipsarritmia se presentó en 19 pacientes, a pesar de que 26 debutaron con Síndrome de West.

La topografía de los paroxismos en el EEG (Tabla 6), mostró el predominio de los paroxismos en el lóbulo frontal, su propagación a regiones centrotemporales y en el 20% de los pacientes los paroxismos fueron generalizados. En la Figura 2, se agrupan los pacientes con paroxismos en el lóbulo frontal que representaron el 47% de los pacientes estudiados, en comparación con otras localizaciones. En el lóbulo temporal se identificó actividad eléctrica en el 10,8% de los pacientes estudiados

Realizamos estudios de neuroimagen a un total de 108 pacientes (97,3%), en 20 pacientes se realizó solo la TC, en 19 pacientes solo la RM y en 69 (64%) se realizaron los dos estudios. En tres pacientes no se realizó ningún estudio de neuroimagen, dos por salida y uno por la imposibilidad de sedación para realizarlo.

En la Tabla 7, mostramos los hallazgos imagenológicos obtenidos por TC, con gran predominio de lesiones de atrofia cortical ya sea localizada ó difusa, presentes en más de 45% de los pacientes. Se reportaron otras lesiones estructurales evidentes, como agenesia del cuerpo caloso, quistes porencefálicos e hipoplasia cerebelosa en el 12,6% de casos. La TC fue normal en 19 pacientes (17,1%) y en cinco niños, encontramos otras lesiones como imágenes de leucoatrofia, multiquistes periventriculares e hidrocefalia. No se realizó la TC en 22 niños por tener realizada la RM, con suficiente certeza diagnóstica para evitar el exceso de radiaciones.

La Resonancia Magnética (RM) (Tabla 8), por su parte, nos orientó a la presencia de alteraciones del desarrollo cerebral en 26% de los niños y atrofia cortical focal en 28%. En nueve pacientes se identificaron lesiones producidas por hipoxia cerebral, con la resultante de encefalopatías multiquísticas y zonas de leucomalacia periventriculares o combinadas. Las lesiones postquirúrgicas secundarias a resecciones tumorales en 3,6% y 5,5% de lesiones vasculares, como infarto extenso de la arteria cerebral media y porencefalia como secuela de daño vascular prenatal. El 8% de la RM se informó como normal y no se realizó en 23 pacientes.

En la Figura 3, comparamos los hallazgos de atrofia cortical y los reportes de normalidad en ambos estudios de neuroimagen. Se puede apreciar que un gran número de pacientes reportados como normales por TC, tenían lesiones detectables por RM y que en ésta no se informó la atrofia cortical difusa como lesión única. En nueve pacientes se mantuvo el diagnóstico de atrofia focal en RM.

Para una mejor comprensión, mostramos en la Tabla 9, el tipo de alteraciones del desarrollo cerebral encontrados en 29 pacientes, con predominio de malformaciones de fosa posterior en 24,2% de los niños (variantes de Síndrome de Dandy Walker y malformaciones cerebelosas). Se informó en cuatro pacientes alteraciones de la migración neuronal, tres con polimicrogiria y cinco con hipoplasia hipocampal unilateral. También se halló un caso aislado de esquizefalia y uno con heterotopia periventricular y marcado daño en el neurodesarrollo. En seis pacientes se evidenciaron malformaciones mixtas, donde se combinan alteraciones de la línea media (holoprosencefalia semilobar), trastornos del desarrollo cortical y de fosa posterior.

En la Tabla 10, podemos apreciar que las malformaciones del SNC, y los fenómenos de hipoxia e isquemia cerebral, fueron los factores causales en más de la mitad de los pacientes. Se diagnosticaron dos enfermedades neuroprogresivas (una leucinosi, una encefalomiopatía mitocondrial), cuatro secuelas quirúrgicas por resecciones tumorales, siete pacientes con lesiones

estáticas secundarias a infecciones, cuatro meningoencefalitis bacterianas (tres neonatales, una postnatal) y dos secuelas de encefalitis herpética. Un paciente desarrolló una epilepsia parcial continua (Síndrome de Rasmussen), con pobre respuesta terapéutica, que requirió conducta quirúrgica para hemisferectomía funcional. De los seis Síndromes neurocutáneos, sólo uno se diagnosticó como esclerosis tuberosa y cinco como neurofibromatosis, un paciente con Síndrome de Down asociado a Síndrome de West y en 27,9% de los niños, no fue posible precisar el diagnóstico etiológico. Apreciamos en la Figura. 4 la proporción de pacientes según etiologías (sintomáticas y probablemente sintomáticas), con amplio predominio de las primeras, presentes en 72% de los pacientes.

En los 111 pacientes estudiados se comenzó el tratamiento en politerapia, considerando el último esquema terapéutico que mantenía el niño. Cuando fue posible se eliminaron algunas drogas que consideramos no solamente innecesarias, sino perjudiciales por sus interacciones medicamentosas y sus efectos adversos. Cuando fue posible, se suspendieron todas las drogas y utilizamos las NDAE en monoterapia en ocho pacientes, como se aprecia en la Tabla 11.

La droga más efectiva en la politerapia con NDAE fue sin dudas el VPA (32,5%), seguido por las asociaciones VPA-CLZ (16,2%) y VPA-CLB (12,6%). Las benzodiazepinas se utilizaron solas en el 11,7% de los niños. Otras combinaciones de drogas fueron menos utilizadas como: fenobarbital, carbamazepina, etosuximida y fenitoína. Aunque pretendimos mantener la monoterapia o la biterapia (Figura 5), no fue posible en 34 pacientes (31%).

En la Tabla 12, mostramos la indicación de las NDAE según el tipo de epilepsia.

Las epilepsias focales fueron tratadas con las cuatro NDAE, con mayor número de pacientes con LTG (36,4%) y GBT (34%). En pacientes con Síndrome de West se indicó VGB en el 76,9% y TPM en 19,3%. Solo un

paciente con Síndrome de West fue tratado con LTG y ninguno con GBT porque incrementa los espasmos epilépticos.

El 60% de los Síndromes de Lennox-Gastaut se trató con TPM, 33% con LTG y solo un paciente con VGB. También el 60% de las epilepsias generalizadas fue medicado con TPM, un paciente con LTG y uno con VGB. En las crisis focales con espasmos de debut, se utilizaron las cuatro drogas VGB (42,8%), TPM (23,8%), LTG (19%) y GBT en tres pacientes que evolucionaron a formas focales.

En la Figura 6, vemos de forma más explícita las indicaciones de NDAE según el tipo de epilepsia, con mayor uso de VGB para el Síndrome de West y los espasmos asociados a crisis focales, LTG y GBT indicadas en focales y el mayor espectro de la LTG y el TPM en el Síndrome de Lennox-Gastaut.

En la Tabla 13, se muestra la respuesta al tratamiento con NDAE, en cada momento de evaluación de los pacientes. Se logró control total de las crisis de forma gradual en los primeros 6 meses de tratamiento en el 48,2% de pacientes con un discreto aumento hasta 54,5% a los 12 meses de tratamiento. Los porcentajes de control total exhiben una tendencia al aumento pero, esta no es significativa, por tanto, estos valores porcentuales pueden interpretarse como fluctuaciones alrededor del valor promedio de 40,4.

Más de la mitad de los pacientes disminuyó el número de crisis al mes de tratamiento y al año, el 33,3% se mantenía con pocas crisis. Entre el 17 y el 18% sin mejoría en los primeros tres meses, cifra que disminuye en el segundo semestre de evolución por la necesidad de realizar cambios terapéuticos. En 14 pacientes fue necesario suspender la medicación por fallo terapéutico o reacciones adversas. Se produjeron cuatro salidas del estudio, por cambio de domicilio ó salida del país y cinco fallecidos (4,5%) durante el año de control.

La respuesta general al año de tratamiento (Figura 7), muestra 48% de control total de las crisis, 29% con mejoría clínica, 13% con mala respuesta al tratamiento que requirió cambio de droga, 5% de mortalidad y 4% de salidas del estudio.

Las causas de muerte en cinco niños fueron: un paciente tratado con LTG desde los tres meses de edad, con buena respuesta, que falleció a los siete meses por sangramiento pulmonar masivo secundario a malformación vascular pulmonar; un paciente de tres años, tratado también con LTG, que presentó un shock séptico por neumonía adquirida en la comunidad; un paciente de tres años, tratado con VGB y controlado, con severo daño neurológico, encefalopatía multiquística y disfunción hipotalámica, que falleció por trastornos respiratorios de causa central; un adolescente de 12 años, operado por astrocitoma cerebral, que llevó tratamiento con GBT y fallece como consecuencia de síndrome postradiación y complicaciones de recidiva tumoral y un niño, tratado con TPM, en el que no se precisó la causa, y se consideró muerte inesperada en el hogar, después del año de edad.

En la Tabla 14, vemos la respuesta al año, según el tipo de droga utilizada, que muestra significación en relación a los valores de control total ($p=0,0014$).

La respuesta a vigabatrina, fue de 65,8% de control total. En los pacientes tratados con topiramato, la respuesta fue menos satisfactoria. El 25% quedó libre de crisis al año, el 42,8% disminuyó la frecuencia, el 17,9% de los pacientes, tuvo mala respuesta y necesitó cambio de droga. También en esta serie tuvimos un fallecido y tres pacientes (10%), causaron salida del estudio. Con lamotrigina, se logró 33,4% de control total, 40,7% mejorados, 18,5% de mala respuesta, y dos fallecidos (7,4%) La gabapentina mostró 66,6% de control total, 11,2% de mejoría de las crisis, 11% de mala respuesta, un fallecido y una salida del estudio. En la Figura 8 se resume la respuesta evolutiva a cada tipo de droga utilizada.

En la Tabla 15, se resumen los resultados terapéuticos al año de tratamiento, según el tipo de Epilepsia (Figura 9). De los 44 pacientes que debutaron con epilepsias focales, 59,1% logró control total, 20,4% disminuyó las crisis, seis pacientes (13,6%) quedaron sin mejoría, dos fallecidos y una salida del estudio. Las principales drogas responsables de estos resultados fueron LTG y GBT, utilizadas en mayor número de pacientes con epilepsia focal.

En el Síndrome de Lennox-Gastaut, diagnosticado en 15 pacientes, se controló 26,6%, mejoraron al año 40%, realizamos tres cambios de droga por mala respuesta (20%), un fallecido y una salida a los seis meses.

En los cinco pacientes con otras epilepsias generalizadas, se obtuvo control total en 20% y mejoría clínica en 60%, al año de evolución. Sólo un paciente requirió cambio de droga por mala respuesta.

En el Síndrome de West (Tabla 16), se obtuvo 60% de control total, con una tendencia al incremento del número de casos de forma significativa ($p = 0,018$), 36% de mejoría de las crisis, con tendencia estadísticamente significativa a la disminución ($p = 0,035$) y un paciente (3,8%) requirió cambio de droga por mala respuesta. Más del 75% de los pacientes se trataron con VGB y el resto con TPM y LTG.

Por su parte, las crisis focales asociadas a espasmos (Tabla 17), muestran una respuesta menos satisfactoria, con muy poco control total al inicio del tratamiento, pero que fue incrementándose gradualmente de forma no significativa, alrededor de un valor de 27,7. Al año de tratamiento, 47% tenía control total de las crisis, 35,3% mejoría clínica, dos pacientes (9,5%) requirieron cambio de droga, un fallecido y dos salidas del estudio. Los porcentajes de menor frecuencia tienen una tendencia significativa a la disminución ($p = 0,043$).

En la Figura 10, mostramos los resultados evolutivos del Síndrome de West y de los pacientes que debutaron con espasmos y focales.

El éxito terapéutico en nuestra investigación, al año de tratamiento, se muestra en la Tabla 18, relacionando la respuesta a cada droga, con el tipo de crisis de debut.

Lograron control total de las crisis, 59% de las epilepsias focales (con mejor respuesta para VGB y GBT), 33% de las focales asociadas a espasmos (con mejor respuesta a VGB y TPM), 58% de los Síndromes de West (con respuesta de hasta 70% para VGB), 27% de los Síndromes de Lennox Gastaut (con mejor respuesta para TPM) y 20% de otras epilepsias generalizadas (sólo un paciente, lactante con episodios recurrentes de apnea y tratado con VGB). Encontramos significación en la respuesta de pacientes controlados para cada droga ($p = 0,0014$), no así en las respuesta particulares para cada tipo de crisis de debut, con un valor porcentual promedio de 39,4.

La Figura 11, muestra la utilidad de las NDAE en cada tipo de epilepsia. La VGT, en las focales y Síndrome de West, desestimamos las generalizadas por tratarse de un solo paciente. La LTG y GBT son útiles para la epilepsia focal y el Síndrome de Lennox-Gastaut tiene mejor respuesta con LTG y TPM.

En relación a la etiología (Tabla 19), respondieron mejor los pacientes que no tenían precisado el diagnóstico, En los de etiología conocida, los Síndromes neurocutáneos y las causas postquirúrgicas respondieron mejor al tratamiento, con control total en el 66% y 50% respectivamente. Los pacientes con disgenesias cerebrales (42,4%) respondieron discretamente mejor que las secuelas hipóxico-isquémicas (37%) y la peor respuesta fue de las causas postinfecciosas con sólo 28,6%.

Los efectos adversos a las NDAE estuvieron presentes en 21 pacientes (18,9%), La Tabla 20, muestra los principales efectos adversos identificados para cada tipo de NDAE. Para la VBT, la irritabilidad (10,5%) fue el más frecuente, seguido por somnolencia, ataxia, aumento de peso y trastornos digestivos, todos presentes en el 7,9% de pacientes, En los pacientes

tratados con TPM, el insomnio y la pérdida del apetito estuvieron presentes en el 33% y 44% respectivamente. En tres pacientes fue necesario retirar el TPM por pérdida marcada de peso.,

La LTG, tuvo menos reacciones adversas, pero se reportó un paciente que presentó rash cutáneo al inicio del tratamiento, por lo que se le retiró el medicamento y dos pacientes presentaron movimientos anormales, tipo tics complejos, uno de los cuales requirió retirar el fármaco y el otro mejoró con la disminución de la dosis. La GBT fue bien tolerada, con sólo 16,6% de pacientes que presentaron ganancia de peso después de comenzada la medicación.

En total cinco pacientes salieron del estudio por reacciones adversas al medicamento, tres por pérdida de peso por TPM, uno con rash por LTG y uno por cuadros de excitación psicomotora y tourettismo por LTG.

En la Tabla 21, se resume el costo relacionado a las NDAE, que asciende a \$ 77 148 usd, al año de tratamiento. La GBT fue administrada al menor número de pacientes (n=18), y fue el medicamento con mayor costo anual. La VGB, se administró a mayor número de pacientes y su costo anual fue similar a la GBT, Por su parte, LTG y TPM mostraron los menores costos, a pesar de ser las drogas más caras en el mercado Internacional. (Ver Anexo 6)

En la Figura 12, se relacionó el éxito terapéutico obtenido con las NDAE utilizadas, donde se demostró que el costo es proporcional al éxito terapéutico de cada una de ellas y se justifican de esta forma los esfuerzos económicos de nuestro Sistema de Salud.

Al finalizar el estudio, logramos el 48,6% de éxito terapéutico, con buena tolerabilidad a las NDAE. (Tabla 22). En este resultado final, los intervalos de confianza se solapan para las categorías de éxito y fracaso terapéutico, aspecto que consideramos muy favorable para la siguiente fase de esta investigación.

En la Tabla 23, se relaciona la edad de inicio de las crisis en pacientes con fallo y éxito terapéutico. No se establecieron diferencias significativas entre la respuesta al tratamiento y la edad de inicio ($P_f=0,15$), pero sí es demostrable la significación clínica que tiene el inicio de las crisis antes del año, en el pronóstico de la epilepsia (Figura 13).

En la Tabla 24 se muestran ambos grupos de estudio en relación al tipo de Síndrome epiléptico. De los 21 pacientes que debutaron con crisis focales y espasmos, 18 evolucionaron como Síndrome de West, dos se concluyeron como Síndromes focales y uno como Síndrome generalizado probablemente sintomático. Encontramos un grupo significativamente mayor de fallos en el Síndrome de Lennox-Gastaut y otros Síndromes generalizados ($p=0,042$).

Según la etiología de la epilepsia (Tabla 25), las de causa sintomática, fallaron a las NDAE de forma significativamente mayor que las de causa probablemente sintomática ($P_f=0,023$).

En la Tabla 26, comparamos la respuesta terapéutica según el número de drogas tradicionales fallidas antes de las NDAE. Mientras mayor fue el número de drogas tradicionales fallidas, mayor fue el número de fallos con las NDAE ($p = 0,0058$) y éste se incrementó cuando se administraron cinco ó más DAE ($p = 0,022$). (Figura 14)

En la Tabla 27, se muestra la respuesta en ambos grupos en relación con la topografía del trazado electroencefalográfico. El procesamiento estadístico se realizó comparando cada tipo de trazado electroencefalográfico con el resto, y se obtuvo mayor número de fallos de forma significativa, en pacientes con EEG multifocal ($P_f= 0,018$).

La conexión entre la respuesta terapéutica y los resultados obtenidos por neuroimagen (Tabla 28), se manifestó con mayor número de fallos terapéuticos ($p = 0,022$), en pacientes que tenían alguna afectación estructural del SNC, independientemente de su causa.

Resultados del Análisis mediante Regresión Logística

Como apreciamos en la Tabla 29, se pudo determinar la probabilidad de éxito terapéutico con las NDAE, teniendo en cuenta el número de DAE tradicionales fallidas (no excluibles del modelo multivariado) y el tipo de Síndrome epiléptico, por su importancia en el pronóstico y conducta posterior.

Los Síndromes focales, tienen más del 85% de probabilidades de éxito con el uso de NDAE cuando las DAE tradicionales han fallado y el Síndrome de West más del 60%. En el Síndrome de Lennox-Gastaut la probabilidad de éxito es superior al 45% pero disminuye ostensiblemente cuando se ha producido fallo previo con más de 3 DAE. Otros Síndromes generalizados, tienen menos del 25% de probabilidades de lograr control total con el uso de NDAE, aún cuando solo se hayan utilizado 2 DAE previas. (Figura 15)



CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

La epilepsia en niños es un tema abordado desde diferentes aristas. Es frecuente su estudio desde la perspectiva diagnóstica, para evaluar las ventajas y desventajas de la Clasificación Internacional de la ILAE. También se realizan amplias revisiones del tema, sin analizar casuísticas que muestren su similitud ó diferencias con estudios internacionales, por lo que consideramos que este tema era obligado para el conocimiento e identificación de las causas de mala respuesta terapéutica en niños de nuestro país.

La mayoría de los autores no encuentran diferencias en la ocurrencia de la EDC en relación con el sexo, ^{121,122} sin embargo algunos describen un discreto predominio en varones. ¹²³⁻¹²⁷. La edad de la primera consulta en epilepsia refractaria se reportó por López Pisón en el 2001 en 5,2 años, con muy pocos casos después de 14 años. ¹

Debemos considerar que estos pacientes fueron tratados con múltiples esquemas terapéuticos antes de disponer de las NDAE, lo que explicaría en muchos casos la prolongada evolución de la epilepsia. Esta demora contribuyó al incremento, en la mayoría de los casos, del deterioro progresivo del neurodesarrollo, por lo que debemos encaminar nuestro accionar futuro a disminuir el margen entre el momento de debut de la epilepsia y la indicación del medicamento probadamente más efectivo.

En los estudios de epilepsia infantil, las variables edad de inicio de las crisis y edad de diagnóstico, tienen un gran valor en el pronóstico y la conducta terapéutica. Con frecuencia la epilepsia en el niño tiene un inicio precoz y se señala que el inicio de las crisis antes de los 2,9 años es un factor clínico de mal pronóstico. ^{10,128} En el Síndrome de West, se marca la edad de debut a

los 5,8 meses ¹²⁶, aunque algunos autores tienen una edad media de inicio un poco más tardía, con demora en el diagnóstico por encima de un mes en más del 60% de los pacientes. ¹²⁵

En nuestra casuística se consideraron los pacientes con espasmos epilépticos, que tienen un inicio muy temprano, al igual que las formas generalizadas. Las crisis focales pueden aparecer en cualquier grupo de edad y se hacen refractarias más tardíamente. Para los espasmos asociados a crisis focales, el inicio de la epilepsia se ha situado tan temprano como a las 3 semanas de vida y hasta los 19 meses. ¹²⁹

El inicio de las crisis antes de los 6 meses en más del 60% de los pacientes, se ha planteado es un factor clínico de refractariedad, que se relaciona con pobre respuesta terapéutica y severo retardo del neurodesarrollo. ¹³⁰ El 20% de pacientes estudiados, inicia las crisis en la etapa de recién nacido, lo que hace más sombrío el pronóstico, considerando que el inicio de la epilepsia antes de los 3 meses de vida, implica mayor gravedad. ^{52,131}

En relación a la procedencia geográfica, desde el año 2005 se ha ampliado la cobertura neuropediátrica en el país, se entrenan profesionales en nuestro servicio y la distribución de las NDAE y su inclusión en el Formulario Nacional de Medicamentos, permitirá una asistencia médica mejor distribuida y el control y seguimiento de los pacientes en sus áreas de residencia.

Las experiencias adquiridas en el diagnóstico de la epilepsia de difícil control y el uso de NDAE, aún debe generalizarse, deben establecerse los protocolos nacionales de tratamiento, para brindar una atención médica de alto nivel, en cualquier lugar del país. Estos objetivos, fueron abordados en la I Jornada Nacional de Neuropediatria, coordinada por el Programa de Atención Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública, realizada en diciembre de 2005.

Según el tipo de epilepsia de debut, las crisis focales representan casi el 50% de las epilepsias de la edad escolar y adolescencia y las que tienen mala respuesta a la medicación casi siempre tienen un origen lesional. ^{66,132}

Para un correcto análisis de la epilepsia en la infancia, es necesario conocer que el cerebro del niño responde de distinta manera en función de criterios cronológicos basados en la maduración cerebral, los cuales no van a condicionar la aparición de una crisis sino, facilitar su expresión clínica. ¹³³ Por estos mecanismos se describen y conocen ampliamente las encefalopatías epilépticas dependientes de la edad, entre las que destacan la encefalopatía epiléptica neonatal, el Síndrome de West y el Síndrome de Lennox-Gastaut. ¹³³ Recientemente se describe la epilepsia polimórfica de la infancia ⁶¹, que representa ese grupo heterogéneo, con más de un tipo de crisis desde su debut, y que constituyen por sí mismas un capítulo muy significativo en la epileptología de la edad del desarrollo, por sus variadas etiologías y su resistencia a la terapéutica.

El 17% de los Síndromes de West, pueden presentar crisis focales en algún momento de su evolución ¹³⁴, y responden a factores etiológicos casi siempre identificables, con posible valor predictivo por la resistencia al tratamiento farmacológico, ¹²⁹ razones por las cuales los estudiamos por separado. Se señala que las crisis focales, con su origen cortical, facilitan la aparición de espasmos epilépticos, generados a nivel subcortical. ¹³⁵ La descripción clínica de esta combinación de crisis no siempre es posible, por su expresión heterogénea, pueden sucederse en el tiempo o coincidir en el momento del ataque, ¹³⁶ pero los estudios coinciden en que la aparición de crisis focales en un paciente con Síndrome de West, lo hace candidato a tratamiento quirúrgico. ¹³⁷

El síndrome de Lennox-Gastaut, ocurre en 3,2% de los niños con epilepsia con predominio en varones en 60%. ¹³⁸ Con su polimorfismo clínico, es identificable sobre todo por la presencia de crisis tónicas, retardo del neurodesarrollo y la presencia de punta -ondas lentas en pacientes con pobre respuesta a los intentos terapéuticos. ¹³⁸

Las Epilepsias generalizadas presentes en nuestro estudio son en su mayoría epilepsias mioclónicas, que representan menos del 1% de las epilepsias de la infancia,¹³⁹ La apnea en el lactante pequeño, puede ser una forma aislada de expresión de un fenómeno ictal, bien descrita en neonatos, pero solo ocasionalmente descrita en lactantes. El pronóstico es favorable, cuando no existen causas identificables y se instaura la medicación de forma temprana.¹⁴⁰

En el trazado electroencefalográfico, la hipsarritmia consiste en ondas gigantes difusas de alto voltaje (>400 microvolts), con ritmo de base caótico e irregular, puntas multifocales y puntas-ondas en estrecha sincronía entre ambos ventrículos cerebrales. Puede estar presente un patrón pseudo periódico y descargas epilépticas en un fondo hipsarrítmico, que pueden representar áreas de disfunción focal. Se describen variaciones del patrón hipsarrítmico, llamadas “variantes hipsarrítmicas”.¹⁴¹

La hipsarritmia puede no estar presente en la totalidad de los Síndromes de West, con rangos que oscilan alrededor de 70%.¹³¹ En nuestro estudio estuvo presente en el 20% y su coexistencia con paroxismos focales o multifocales puede corresponder a las variantes hipsarrítmicas descritas.

Para el diagnóstico de Síndrome de West, tradicionalmente se utiliza la clásica tríada formada por: espasmos epilépticos, hipsarritmia y retardo del neurodesarrollo, pero el mejor conocimiento de la epilepsia de la niñez, las múltiples descripciones clínicas del Síndrome y sus variantes electroencefalográficas nos permiten plantear, que ya es necesario cambiar y flexibilizar esta tríada diagnóstica. Ya conocimos que además de los espasmos, los pacientes con Síndrome de West pueden presentar crisis focales, que no siempre es posible detectar el retardo el neurodesarrollo cuando se diagnostica tempranamente y que la hipsarritmia no siempre está presente o al menos es susceptible de modificaciones por influencias farmacológicas, como las descritas por el uso de Hormona adrenocorticotropa (ACTH)¹⁴²

Los patrones de paroxismo-supresión de voltaje, pueden verse en ciertas disgenesias cerebrales ó daños por hipoxia severa, así como en trastornos metabólicos graves, con una forma discontinua y alternante, que refleja la ausencia o el defecto de conexión entre las estructuras corticales y subcorticales cerebrales. Estos registros pueden encontrarse en formas precoces del Síndrome de West y en las encefalopatías neonatales.¹³³

La aplicación, en la segunda mitad de nuestra investigación, de técnicas de vídeo-EEG, contribuyó de manera eficaz al reconocimiento de crisis epilépticas de difícil interpretación clínica, en los pacientes con episodios mixtos superpuestos y en la identificación de movimientos paroxísticos no epilépticos, secundarios a la medicación. Los estudios de monitorización mediante vídeo-EEG permiten el cambio de diagnóstico o tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes, que habitualmente ronda el 30-40%. También es efectiva en la monitorización prequirúrgica de la epilepsia y en el estudio de los eventos paroxísticos del sueño.^{143,144}

La localización de los paroxismos en el lóbulo frontal, nos hacen prestarle una especial atención, como sitio generador de descargas epilépticas de difícil control farmacológico, a diferencias del conocimiento amplio y detallado que se tiene hasta el momento, que asigna al lóbulo temporal el asiento fundamental de los paroxismos fármacorresistentes. Los estudios de resección focal en cirugía de la epilepsia comenzaron precisamente en el lóbulo temporal, con las casuísticas relacionadas a la esclerosis temporal mesial.¹⁴⁵

A pesar de que la existencia e importancia de la epilepsia del lóbulo frontal se conocen desde hace ya un siglo, todavía hay pocos estudios detallados y su diagnóstico sigue planteando hoy día problemas al neuropediatra. La posibilidad de realizar monitorización prolongada con vídeo-EEG ha representado en los últimos años un gran avance en el conocimiento de su semiología.

Se han descrito varios tipos de crisis asociadas al lóbulo frontal, que en la actualidad ofrecen las mayores dificultades diagnósticas entre epilepsia y pseudo convulsiones, ya que en este lóbulo asientan entre el 20 y el 30% de las epilepsias parciales.¹⁴⁶

La expresividad clínica de la epilepsia frontal es muy variada antes de los 5 años. Pueden manifestarse crisis bilaterales tempranas, automatismos oroalimentarios y estado postictal prolongado.¹⁴⁷ El lóbulo frontal es una región excesivamente amplia para constituir solo una única unidad neural, pero suficientemente extensa, para albergar procesos motores y cognitivos complejos.¹⁴⁸

El conocimiento de la anatomía funcional del lóbulo frontal (el mayor del cerebro), es esencial para comprender la variedad de tipos de crisis epilépticas que allí se originan. Las crisis originadas en el lóbulo temporal, tienen una clara correlación clínica con el rinencéfalo y especialmente con la amígdala. En las crisis frontales, es muy difícil sistematizar la relación entre los signos clínicos y la organización de las descargas, que pueden tener propagación córtico-subcortical homolateral ó contralateral.¹⁴⁶

La evaluación del paciente con epilepsia se optimiza en los últimos años gracias a la unificación de criterios y a la utilización de tecnología sensible en la detección y localización de anomalías específicas, para un diagnóstico y un pronóstico de mayor certeza.

El objetivo al realizar estudios de neuroimagen en epilepsia es la identificación de la patología que requiere un tratamiento específico o la identificación de un síndrome de epilepsia que, en sí, pueda dilucidar el padecimiento de fondo.¹⁴⁹

La Tomografía Computarizada (TC), constituye una potente herramienta en circunstancias especiales (calcificaciones intracraneales, pacientes con enfermedades agudas o comatosos) o en situaciones que contraindican la Resonancia Magnética (RM), como los implantes cocleares.^{150,151}

La atrofia difusa presente en estudios de TC puede ser secundaria a la medicación antiepiléptica por tiempo prolongado o a lesiones secundarias a hipoxia cerebral por lo que su valor diagnóstico está en dependencia de la historia perinatal del paciente. La atrofia localizada, sin embargo, orienta a lesiones subyacentes, que pueden ser en su mayoría disgenesias cerebrales, apreciables en RM hasta en el 25% de casos con TC normal.¹⁵²

Los hallazgos por RM fueron más específicos y permitieron detectar alteraciones del desarrollo cortical cerebral, aunque fueron realizados con equipo de alta resolución (1,2 tesla) y muy poco informadas con equipo de 0,35 tesla.

Estas malformaciones tienen su origen en la interrupción de alguna de las tres etapas necesarias para la formación de la corteza cerebral: proliferación y diferenciación celular, migración neuronal y organización cortical. Las causas que pueden alterar este proceso son múltiples: extrínsecas (inducidas por agentes químicos, infecciosas, vasculares, etc.); o intrínsecas, que son genéticamente determinadas. El grado y la extensión de las lesiones malformativas puede ser muy variable, condicionando su expresividad clínica, que va desde individuos asintomáticos a pacientes con epilepsia incontrolable y profundo retraso mental.¹³²

La presencia de malformaciones cerebrales, se ha relacionado estrechamente con la epilepsia refractaria.^{132,153,154} Las epilepsias de inicio precoz (antes de los 3 meses) se relacionan con patrones displásicos de reducción de los surcos cerebrales y borramiento de las uniones córtico-subcorticales y las de inicio más tardío con polimicrogiria.¹³⁰ También se ha definido que la asimetría hipocampal en pacientes con síndromes epilépticos bien definidos es altamente sensible y específica para el diagnóstico posterior de epilepsia mesial temporal.¹⁵⁵

El término displasia cortical, describe una anomalía en el desarrollo de las estructuras corticales caracterizadas histológicamente por dislaminaación, neuronas gigantes anormales: agiria, paquigiria, polimicrogiria, heterotopia y

hemimegalencefalia en la RM.¹⁵⁶ Se ha asociado la polimicrogiria unilateral con los espasmos infantiles.¹⁵⁴

La RM provee de una excelente información anatómica y contraste tisular que da como resultado una alta especificidad en general y mayor sensibilidad para el diagnóstico de alteraciones del hipocampo.¹⁵⁷

En muchos pacientes con TC normal se han reportado estudios de RM con áreas de alta intensidad en la sustancia blanca de la porción caudal de los hemisferios¹⁵⁸, y se han identificado tuberculomas, cisticercosis y abscesos¹⁵⁹, que por las características epidemiológicas de nuestro país son poco frecuentes en niños cubanos.

La RM, es considerada actualmente por muchos investigadores como el examen de neuroimagen de elección en el estudio de la epilepsia infantil.^{150,151,157-160}

Es indiscutible el papel de la historia personal, los antecedentes perinatales, la expresividad de la epilepsia, el EEG y la neuroimagen para conocer la etiología, en pacientes con epilepsia de difícil control.

Las malformaciones congénitas estructurales del SNC se producen durante el desarrollo del mismo. Aproximadamente un 3% de los neonatos presentan graves malformaciones múltiples o localizadas, y estas malformaciones producen el 70% de las muertes fetales y el 40% de las muertes durante el primer año de vida.¹³²

Las afectaciones estructurales y el daño hipóxico en la edad pediátrica han sido referidas por otros autores como los principales factores causales de la epilepsia^{125,126,131}, así como la importancia de las anomalías cromosómicas y los síndromes neurocutáneos.^{126, 161}

Es interesante la asociación directa entre las malformaciones congénitas del SNC y la epilepsia refractaria en los grupos de menores de un año y escolares; se observa una asociación directa entre la morbimortalidad

elevada en estos grupos de edad y la alerta sobre la necesidad de una detección oportuna, para determinar alternativas terapéuticas más apropiadas y mejorar la calidad de vida del paciente pediátrico.¹³²

Los casos en que no fue posible precisar el diagnóstico, se encuentran en proporción aceptable, si consideramos que existen referencias de hasta un 75% de pacientes en los que no se puede precisar la etiología.¹⁵⁹

Las causas prenatales (malformaciones congénitas, cromosomopatías, etc.) son las más frecuentes, seguidas de las perinatales. No obstante, en ocasiones resulta difícil establecer una causa concreta, bien por coexistir varios factores o por ser difícil precisar el momento en el que se originaron.
125

Consideramos que los pediatras y otros profesionales que atienden niños con epilepsia, deben conocer esta información y saber utilizarla en la comunicación con el paciente y su familia, la que debe de ser amplia, accesible a su lenguaje y de utilidad para que se pueda comprender mejor el fenómeno epiléptico. Una familia bien informada, constituye el primer paso en el camino al éxito terapéutico.

Empíricamente, todos aquellos con experiencia en el tratamiento de enfermos con epilepsia, reconocen que la mayoría de los pacientes recibirán un tratamiento asociado y que será extremadamente difícil reducir el tratamiento para conseguir la administración de un solo fármaco. Así pues, en la actualidad, la mayoría de los indicios apuntan a que las asociaciones de medicamentos tienen una mayor eficacia en los pacientes que no responden a la monoterapia. Lo que queda por determinar es el grado de beneficio y el hecho de hasta qué punto puede ser contrarrestado por un aumento del riesgo de efectos adversos.

El ácido valproico (VPA), continúa siendo, a pesar de su hepatotoxicidad, el fármaco de mayor espectro farmacológico y mejor respuesta terapéutica en el arsenal de los epileptólogos. Ninguna de las NDAE supera su eficacia en el tratamiento de prácticamente todos los tipos de epilepsia y su asociación

en la terapia adjunta es muestra de ello.¹⁶² La asociación más utilizada en la actualidad es VPA-LTG¹⁶³.

Las benzodiacepinas, por su parte, son el medicamento más utilizado en politerapia en los niños, con una frecuencia tres veces mayor que en adultos.¹⁶³ El clobazam se ha reportado como una de las drogas más útiles en el Síndrome de Lennox-Gastaut¹⁶⁴. Nuestro estudio coincide con los resultados planteados por Vistorte y col. en su estudio de epilepsia mioclónica progresiva.¹⁶⁵

Estos dos medicamentos (VPA y benzodiacepinas), fueron, durante mucho tiempo, las únicas opciones terapéuticas de los Síndromes epilépticos de mal pronóstico de la infancia, solamente auxiliados por el uso de ACTH en el Síndrome de West y de Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), (que actualmente han cobrado mayor vigencia,¹⁶⁶ en el resto de las epilepsias. En las formas neonatales, el VPA ha mostrado mayor importancia que la DFH en los últimos años.¹⁶²

Muchos autores han demostrado la efectividad de la vigabatrina en las crisis epilépticas tipo espasmos^{47,49,56,167}, tanto para el tratamiento del Síndrome de West^{6,31,48,167,168}, como para tratar los espasmos asociados a crisis focales.^{129,134-137,154} Su uso en crisis parciales también ha tenido aceptación por ser efectiva en terapia adjunta en pacientes refractarios a otras drogas,^{10,47-49,160,167,168}, así como su uso, aunque limitado, en el Síndrome de Lennox-Gastaut, en el que otras drogas, como el topiramato, tienen mayor efectividad.^{167,169}

El amplio espectro terapéutico de la LTG que incluye a las crisis de ausencia de cualquier edad, se ha reportado frecuentemente en la literatura científica^{50,62,64,65,167,170-174}.

El uso de TPM en el Síndrome de Lennox-Gastaut^{28,58,167,175-178} y en otras formas de epilepsia de difícil control^{68,175,179,180} ha sido ampliamente reportado. Actualmente se extiende su uso para el Síndrome de West,^{167,181-187} donde se han reportado buenos resultados en estudios a largo plazo.

La GBT, es de las cuatro NDAE, la que con mayor frecuencia permite la monoterapia y se indica fundamentalmente en epilepsias focales.^{67-70,188,189}

El éxito terapéutico en nuestro estudio, concuerda con lo referido en la literatura, con reducción importante del número de crisis entre el 20 y 50 % de pacientes que no respondían a las DAE tradicionales^{48,190}. Contrariamente a lo que ocurre con la mayor parte de los antiepilépticos clásicos, las NDAE no se unen significativamente a las proteínas plasmáticas, no interfieren con las enzimas microsomales hepáticas y sus interacciones son mínimas. Estas características hacen más fácil su asociación, entre ellas y con otro tipo de fármacos.⁴⁸

Al lograr un 48% de éxito terapéutico con NDAE, permite concluir entonces que el adjetivo “refractario” no es aplicable y necesita ser redefinido. Durante mucho tiempo esta indefinición fue tolerable como quiera que, cuando se llegaba a esta condición, no había ninguna otra alternativa que ofrecer al paciente. Sin embargo, con el advenimiento de estos nuevos anticonvulsivantes, otras estrategias terapéuticas no tradicionales y nuevas posibilidades quirúrgicas, y la consecuente alternativa que ello brinda para estos pacientes, esta redefinición de refractariedad se hace cada vez más urgente.

Creemos, por tanto, que los pacientes con fracaso terapéutico al tratamiento convencional pero que responden a NDAE, deben ser considerados como “de difícil control”, y no catalogarlos con el término refractario o fármacoresistente.

En relación a la mortalidad (4,5%), en ningún caso la epilepsia fue la causa directa. Los rangos de mortalidad son considerablemente superiores en epilépticos que en niños normales. La muerte inesperada en la epilepsia, oscila en rangos entre 7-17% en los epilépticos en general y asciende hasta 50% en pacientes con epilepsia refractaria.^{191,192}

Estudios realizados sobre el riesgo de muerte inesperada en epilepsia, revelan que los factores que aumentan el riesgo de muerte son: género

masculino, presencia de lesiones cerebrales importantes, crisis tónico-clónica generalizadas y niveles subterapéuticos de medicamentos antiepilépticos.¹⁹²

Cuando evaluamos la respuesta según el tipo de NDAE, obtuvimos con la VGB, resultados similares a los planteados por Rotta en el 2003⁵² y Tay en 2001¹⁹³, que oscilan entre 56 y 70% de control total. Otros autores han mostrado resultados superiores^{126,194}, pero en sus muestras solo han tratado pacientes con Síndrome de West y con dosis por encima de 70 mg/kg/día. También se han reportado resultados menos favorables de control total con VGB,^{131,169,195} con rangos entre 17-40 %.

La disminución del número de crisis en el 21% de los niños, es similar a la planteada por Dean en 1999 y Turanli 2006^{196,197}. Este último realizó la evaluación de la VGB en epilepsias focales refractarias. En correspondencia con otros resultados, cuando es menor el número de control total, se incrementan los pacientes con reducción de las crisis.^{131,169,195,198}

La mayoría de los estudios realizados con topiramato, son en casuísticas de Síndromes específicos como el Síndrome de West y Síndrome de Lennox-Gastaut, sin ampliar el espectro terapéutico de la misma. Se han reportado estudios con mayor número de casos libres de crisis^{181,182,185}, todos clasificados como Síndrome de West y otros reportan resultados inferiores en relación al control total^{179,182,186}. La disminución del número de crisis ha sido reportada entre 20 y 85% de casos tratados^{59,179,185,186,199}. Cuando se tratan varios tipos de crisis, la respuesta ha sido desfavorable hasta en el 26-40% de casos^{175,186}, cifra superior a la obtenida en este estudio.

Resultados similares con LTG obtuvo Tomé Souza en el 2003¹⁶³, utilizando en todos los casos biterapia con VPA. Muchos estudios tienen menor número de pacientes libre de crisis con LTG^{172,174,195,198}, con rangos entre 7-14% y sólo encontramos dos autores con respuestas ligeramente superiores entre 43-45%.^{170,200} La mejoría de las crisis en la mayoría de los estudios publicados se mantiene entre 30 y 62%^{28,170,173,197,198} En un estudio

realizado exclusivamente con pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut, se ha obtenido mejoría en el 33% sin lograr control total ²⁰¹ y se han planteado rangos de mejoría hasta el 90% de pacientes después de tres meses de tratamiento con LTG. ⁶⁵

La disminución de la frecuencia de crisis con GBT, ha sido referida entre 8-90%, ^{28,198,202,203}, rango que consideramos muy amplio, aunque se ha estudiado la eficacia en relación a la dosis y esquema terapéutico utilizado, con mayor aceptación a las escaladas rápidas del medicamento, donde la efectividad se eleva de 17% a 53% ⁶⁴. En el primer estudio, publicado por Livingstone en 1989, en terapia adjunta, sólo se logró 11% de control total, ²⁰² pensamos que por la utilización de dosis muy bajas del medicamento en sus inicios.

En la actualidad, aunque la GBT ha demostrado sus favorables resultados en el control de crisis focales, sus principales indicaciones se dirigen al control del dolor neuropático. ⁷²

En la respuesta a NDAE según el tipo de epilepsia de debut, se reporta menor control total, con rangos entre 7-50% ^{194,198}. La disminución en más de la mitad de las crisis se refiere entre 18-59% . ^{170,195,198} Se ha reportado un 8% de resistencia al tratamiento con GBT en crisis focales, inferior a nuestros resultados. ²⁰⁴

En el Síndrome de Lennox-Gastaut, las principales NDAE utilizadas fueron TPM y LTG y sólo un caso con VGB. Las respuestas reportadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut, se refieren a mejoría clínica sin referir el control total de las crisis, y tienen un rango de mejoría entre 33-78% ^{28,65,197,198}, como se reporta en este estudio.

Los reportes bibliográficos revisados informan para el Síndrome de West, control total con VGB en un tercio de los pacientes ⁴⁷, otros muestran resultados más satisfactorios como Cuellar en el 2003 ¹⁰ hasta el 50%, y entre el 35 y el 68% reportados por Aicardi en el año 2000 ²⁰⁵. Se reporta un 58% de eficacia de NDAE en el Síndrome de West ⁶, muy similar al nuestro y

71% en el estudio de Rotta del 2003⁵². La respuesta menos satisfactoria fue reportada en 1999 por Garaizar¹⁶⁹, con solo el 14,1% de control total.

Es evidente que la respuesta hacia el control total evolutivo se produjo más rápido en el Síndrome de West, con mayor número de pacientes controlados al año de tratamiento. Los espasmos que se asocian a crisis focales tuvieron una respuesta terapéutica favorable, por la disminución de la frecuencia, pero se alcanzó control total en el 35% de los casos a partir de los seis meses de tratamiento, aspecto que debemos tener en cuenta para no precipitarnos en la retirada del fármaco.

En las epilepsias probablemente sintomáticas encontramos mejor respuesta a NDAE, aspecto que creemos coherente, ya que en la epilepsia sintomática se reporta un peor pronóstico²⁰⁶. El Síndrome de Down tuvo control total con VGB, lo que ha sido reportado en la literatura, ya que la asociación de Síndrome de West con Síndrome de Down, tienen una buena evolución y se comporta como las formas idiopáticas.¹²⁴

La gravedad y el pronóstico de la epilepsia en las disgenesias cerebrales puede ser difícil de predecir. En general, su gravedad está condicionada por el tipo de ataques y por la extensión de la malformación. En las disgenesias difusas y bilaterales, las crisis parciales pueden llegar a suprimirse pero lo habitual es que las crisis generalizadas sean rebeldes al tratamiento y los espasmos infantiles solo se controlen muy ocasionalmente⁴⁷.

Al referirnos al impacto que tendría la presencia de alguna etiología en particular (encefalopatía hipóxico-isquémica, malformación cerebral, neuroinfección, traumatismo perinatal, etc.), coincidimos con lo planteado, en relación a la mala respuesta de las malformaciones cerebrales, la neuroinfección y el daño de la sustancia gris²⁰⁷.

La prevalencia de epilepsia en pacientes con síndromes neurocutáneos se sitúa entre el 3 y el 7,3%. Aunque la frecuencia es claramente superior a la observada en la población general, indudablemente en muchos pacientes con neurofibromatosis, la presencia de convulsiones tan solo pone de

manifiesto una mera coincidencia de dos procesos frecuentes. Al igual que ocurre con otros trastornos neurocutáneos, se han descrito diferentes tipos de convulsiones, incluidos los espasmos infantiles. En la mayor parte de los casos se obtiene un control terapéutico adecuado con los antiepilépticos actuales, lo que diferencia notablemente la neurofibromatosis de otros trastornos neurocutáneos.¹⁶¹

La mala respuesta de las causas postinfecciosas se debe a que las encefalitis y meningoencefalitis víricas cursan como epilepsia catastrófica en el 1,47-11% de los casos. El 22% de las encefalitis sarampionosas y el 50% de las encefalitis herpéticas evolucionan con deterioro psiconeurológico y epilepsia de difícil control.²⁰⁸ Otras encefalitis excepcionalmente presentan en su evolución una epilepsia catastrófica²⁰⁸. El pronóstico de las epilepsias postencefalíticas es muy grave, en relación esencialmente con el daño cerebral originado por la infección.

La mayor parte de los efectos adversos a NDAE se produjeron en el primer trimestre de tratamiento, con desaparición posterior. En la literatura revisada se refiere la presencia de efectos adversos con una frecuencia que oscila entre el 5-25 %, lo que concuerda con los resultados obtenidos.^{169,195} Llama la atención que entre los trastornos digestivos el más frecuente fue la constipación, sólo reportado por un autor.^{169,207}

La pérdida de peso asociada al tratamiento con TPM se describe en casi todos los estudios clínicos sobre seguridad del fármaco, en un principio como efecto secundario marginal y, más recientemente, como efecto esperable en el 15-20% de los pacientes tratados, con un adelgazamiento medio de 5 kg (equivalente al 7% del peso corporal).²⁰⁹

La asociación de rash cutáneo y LTG, se produce generalmente cuando se asocia VPA en politerapia y se ha reportado hasta en 6% de pacientes.²¹⁰ Se han descrito movimientos anormales asociados al uso de LTG, como Síndrome Gilles de la Tourette, (llamados “tourettismos”), por un posible

mecanismo de bloqueo excesivo en la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios, como hipótesis dopaminérgica.²¹¹

Las enfermedades con mayor prevalencia, son las responsables del consumo del presupuesto sanitario de cualquier país y entre ellas destaca la epilepsia.^{212,213}

Los mayores costos con el uso de GBT, se debe a su indicación en pacientes mayores con crisis focales y a su acción dosis-dependiente, con dosis superiores a 60 mg/kg/día. Las Tabletas de 300 mg, son insuficientes para pacientes con más de 30 Kg de peso, que se beneficiarían con Tabletas de 600 mg ó más. La VGB utilizada en mayor número de pacientes, tuvo costos similares, pero su indicación en el Síndrome de West, que debuta antes del año de edad, obliga a utilizar pequeñas dosis del medicamento.

El TPM es la droga más cara en el mercado internacional, pero su dosificación y el peso de los pacientes que la recibieron, permitió un costo anual inferior a las anteriores. El costo de la LTG fue el menor, porque la politerapia más frecuente es con VPA y se utilizan dosis de LTG muy pequeñas (5 veces menores de las habituales), lo que contribuye a minimizar sus costos.

En el caso particular de la LTG y el TPM, que se adquieren en Tabletas únicas de 100 mg, es necesario fraccionar a dosis muy pequeñas al inicio del tratamiento, se modifican las ventajas de la fórmula terminada y se pierden propiedades farmacológicas, aspecto que debe tenerse en cuenta al comprarlas, ya que existen presentaciones de menor gramaje, más fáciles de utilizar en niños pequeños.

Para tener una visión económica de la epilepsia desde una perspectiva social, se deben tener en cuenta otros costos que no se consideran en nuestro estudio, pero que son sufragados por el estado cubano, al igual que la compra de estas NDAE en el mercado internacional. Entre ellos tenemos;

Costos directos: ²¹³

Médicos:

- Número de consultas realizadas por médicos de Atención Primaria, Pediatras y neuropediatras.
- Número de visitas realizadas al Cuerpo de Guardia, por motivos relacionados con la epilepsia.
- Estudios diagnósticos realizados.
- Estadía Hospitalaria.
- Otros tratamientos utilizados durante el ingreso.
- Tratamiento de las convulsiones durante su estadía.

No médicos:

- transportación para ingreso, egreso o traslado a otros centros para estudios complementarios.
- Apoyo psicopedagógicos o sociales.

Costos Indirectos: derivados de la pérdida de productividad laboral de los familiares acompañantes del niño.

Tanto en la epilepsia de adultos como en la de los niños, los fármacos suponen un gasto importante para el Estado. La evolución científica está generando nuevos fármacos y técnicas antiepilépticas con precios considerablemente más altos que los antiguos. La evaluación fármaco-económica, en la que se calcula la relación costo/efecto, va a ser cada vez más necesaria para justificar el costo elevado de las nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas.

De esta forma, queremos llamar la atención en la importancia de evaluar los costos globales en una enfermedad como la epilepsia. Por una parte, evaluando el costo de las NDAE, reconocemos la factibilidad en cada forma de presentación farmacológica que adquirimos en el exterior y reafirmamos la necesidad de buscar alternativas terapéuticas que contribuyan a su

minimización. El control de las crisis epilépticas del niño, con alternativas no farmacológicas, está asociado con una reducción significativa de los costos en epilepsia ^{214,215}, y se logran mayores costos de oportunidad, o sea, dar un mejor uso alternativo al recurso que actualmente estamos obligados a utilizar en comprar medicamentos en el mercado internacional.

Los resultados del estudio descriptivo, nos permitieron realizar un estudio analítico según la respuesta a las NDAE. La disminución del número de crisis en 33 pacientes, es un elemento a considerar, tanto por el médico como por la familia, incluso en muchos estudios se incluye dentro del “éxito terapéutico”, ^{59,131,169,179,198} por su repercusión en la calidad de vida del niño. En el diseño de este estudio, el éxito real del tratamiento se estimó con la desaparición total de las crisis en ausencia de reacciones adversas que impidan la rehabilitación. Por tanto estos 33 niños, los 14 pacientes que requirieron cambio de droga, uno que se mantuvo igual y las cuatro salidas del estudio, siguen expuestos a múltiples hospitalizaciones y requieren toda nuestra atención.

Si bien es difícil determinar el pronóstico de un enfermo en el momento del diagnóstico, existen una serie de aspectos que permiten indicar un riesgo más elevado de padecer resistencia al tratamiento farmacológico, aún con la utilización de las NDAE.

Algunos autores han demostrado la significación de la edad de inicio como factor predictor clínico de resistencia al tratamiento. ^{9,34,216-218} En el estudio realizado por Reijs en 2007, considera que la edad de inicio es un factor pronóstico, con efecto potencial en el curso de la epilepsia ²¹⁹, aspecto que en este estudio no tuvo significación estadística.

En el estudio realizado por Kobayashi en 2001 ¹³⁰ relaciona los patrones displásicos cerebrales con el inicio de las crisis antes de los tres meses de edad, que sugieren áreas de malformación cortical que posteriormente al tratamiento fueron identificadas como polimicrogiria. Igualmente Ohtuska en el 2002, relaciona las alteraciones del desarrollo cortical, con el inicio

temprano de la epilepsia y con la resistencia al tratamiento farmacológico.

154

A partir del año 2006, la edad de inicio de las crisis ha cobrado mayor importancia en el pronóstico de la epilepsia. En estudio realizado por Lin en 139 pacientes con epilepsia del lóbulo frontal, se determinó la edad de inicio antes del año, como un factor de riesgo para el pronóstico.²²⁰ Similar resultado fue publicado por Akhodian en el mismo año.²²¹

Ya en este año 2008, se relaciona el inicio temprano de la epilepsia con etiología metabólica ó estructural, que se manifiesta en forma de espasmos de inicio precoz y que por su farmacoresistencia son tributarios de evaluación quirúrgica.²²² En el estudio realizado por Kuchukhidze en pacientes con daño hipóxico perinatal, demuestra la presencia de ulegyria, como modelo hipóxico característico con circunvoluciones pequeñas y atrofia de surcos basales, que se asocian a epilepsia refractaria, parálisis cerebral y grave invalidez mental.²²³

Consideramos que su significación clínica, ampliamente reportada en la literatura¹³⁰⁻¹³³, nos obliga a considerar en este estudio a la edad de inicio como un factor de pronóstico desfavorable en la epilepsia infantil.

El Síndrome de Lennox-Gastaut, ha sido referido como una de las causas de refractariedad por varios autores.^{6,63,218,224-226} Siempre debemos considerar que el 65% de pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut, debutan como Síndrome de West²¹⁸, elemento que no evaluamos en esta investigación, pero que debe tenerse en cuenta en la evolución clínica.

Las otras crisis generalizadas, como las mioclónicas de inicio temprano, y el Síndrome de Dravet, son encefalopatías epilépticas con características comunes como el inicio muy precoz, EEG característico, resistencia al tratamiento y mal pronóstico.^{6,227} Entre los Síndromes epilépticos de muy mal pronóstico, se considera también el Síndrome de West²¹², que no tuvo diferencias significativas en su respuesta a NDAE en este estudio.

La identificación de la causa en pacientes epilépticos, contribuye de forma eficaz al pronóstico de forma temprana.^{6,9} Las malformaciones cerebrales, la neuroinfección y el daño de la sustancia gris por múltiples causas, han sido reportadas como factores favorecedores de mala respuesta farmacológica^{228,229}, así como la afectación perinatal hipóxica, aún sin grandes hallazgos en neuroimagen.³⁴

Para evaluar la respuesta a las NDAE, el número de fallos previos con DAE tradicionales, es una variable que consideramos de importancia en esta fase de la investigación. La mayoría de los pacientes ingresó después de múltiples manejos farmacológicos y con varias drogas en politerapia.

Cuantificar la respuesta en epilépticos en función de la historia farmacológica, permite identificar factores pronósticos adicionales, antes de administrar medicamentos de nueva generación. Algunos autores no encuentran diferencias significativas en la respuesta terapéutica después de administrar dos ó más drogas²³⁰, pero en un estudio más reciente, realizado por Schiller en 2008, concluye que después de seis drogas fallidas, es esperable una resistencia absoluta a una nueva droga y que solo el 16% logra control total cuando se han administrado entre dos y cinco drogas previas.²³¹

Estos resultados sugieren que muy probablemente existan causas intrínsecas de la resistencia a DAE, que igualmente no sean específicas, pero que afecten a la respuesta a múltiples DAE, como la reorganización de los circuitos neuronales, alteraciones en los receptores de neurotransmisores y otros. Recientemente, se ha identificado un factor genético asociado a la resistencia a DAE por una inadecuada penetración y concentración cerebral.⁶

No debemos perder de vista, la importancia de una anamnesis detallada, para determinar si las drogas utilizadas estaban en correspondencia con el Síndrome epiléptico, si fueron administradas en las dosis adecuadas y por el tiempo mínimo para evaluar su respuesta, con concentraciones séricas

normales, así como la importancia de las interacciones farmacológicas entre ellas, cuando se utilizan en politerapia. Aunque el fallo con cinco ó más drogas tuvo significación estadística, existe esta limitación clínica para considerarla de forma concluyente, entre los factores de mala respuesta a NDAE. La inclusión de esta variable nos permitió demostrar el largo camino que transita un niño epiléptico hacia el control total, y la necesidad de optimizar su manejo con el uso temprano de las NDAE.

Los patrones EEG con puntas multifocales, se han descrito asociados a supresión de voltaje en las encefalopatías epilépticas de la infancia temprana ²²⁷, en epilepsias generalizadas sintomáticas o probablemente sintomáticas de difícil diagnóstico ²³², en la epilepsia maligna con convulsiones parciales migratrices de la infancia, ¹²⁴ y en la epilepsia polimórfica de la infancia, ⁶¹ entre otras, todas ellas asociadas a resistencia a los medicamentos. ^{6,218}

La mejor respuesta en pacientes con trazados generalizados, se debe a que en su mayoría son hipsarritmia o variantes hipsarrítmicas, que respondieron muy favorablemente al tratamiento con VGB.

La respuesta según los hallazgos en neuroimagen, se corresponden con los planteados por Chawla en 2002, que refiere que el daño estructural del SNC, es un factor con fuerte asociación con mala respuesta en epilepsia. ³⁴ Las lesiones orgánicas cerebrales, en general, se incluyen entre los factores predictores de mal pronóstico en pacientes epilépticos, ²³⁰ aunque estas se manifiestan en un amplio rango de severidad, desde las malformaciones más graves y complejas presentes al nacimiento, ²³³ hasta las pequeñas áreas de atrofia cortical, que requieren estudios funcionales para su diagnóstico. ¹³²

En general, después del análisis univariado, resumimos que los factores individuales que influyeron de forma significativa en el fallo terapéutico a NDAE en niños con EDC fueron:

- Presentación como Síndrome de Lennox- Gastaut u otras crisis generalizadas, diferentes al Síndrome de West.
- Etiología sintomática de la Epilepsia.
- Trazado EEG con paroxismos multifocales.
- Presencia de alteraciones estructurales del SNC por neuroimagen.

Discusión del Análisis mediante Regresión Logística

En una primera corrida del programa correspondiente, se incluyeron como predictores de la respuesta terapéutica a todas las variables matemáticas enumeradas como variables independientes, con el siguiente resultado: $\chi^2 = 25.8$, $gl = 11$, $p = 0.0069$, de modo que, el modelo logístico brinda un ajuste estadísticamente significativo a los datos.

Al investigar la posibilidad de eliminación de variables, aplicando el test de reducción de variables se halló que, en el ajuste puede prescindirse de todas las variables excepto M1, M2 y M3 ($p = 0.085$). La concordancia Evento– Predicción para este modelo ($\chi^2 = 11.96$, $gl = 3$, $p = 0.0075$) es como sigue.

		<u>Observación</u>	
		Fracaso	Éxito
<u>Predicción</u>	Fracaso	25	22
	Éxito	12	40
Porcentajes de predicción correcta		53.2	76.9

Coeficiente de concordancia Kappa = 0.304 (Sig.) ; IC al 95% : 0.115– 0.494

Valor global de la predicción = 65.7% ; IC al 95% : 55.8 – 75.5

El coeficiente Kappa de Cohen es estadísticamente significativo, lo cual valida al modelo adoptado.

Al correr el programa en cuestión con las variables Z1, Z2, Z3, M1, M2, M3, se obtiene la siguiente concordancia Evento–Predicción para este nuevo modelo ($\chi^2 = 20.7$, gl = 6 , p = 0.0021):

		<u>Observación</u>	
		Fracaso	Éxito
<u>Predicción</u>	Fracaso	27	20
	Exito	10	42
Porcentajes de predicción correcta		57.4	80.8

Coeficiente de concordancia Kappa = 0.386 (Sig.) ; IC al 95% : 0.203 – 0.570

Valor global de la predicción = 69.7% ; IC al 95% : 60.1 – 79.3

Con este modelo se logran valores más elevados de la predicción de fracaso terapéutico, de éxito terapéutico, y de la predicción global. Además, este modelo con un mayor número de variables permite un cálculo más detallado de las probabilidades de interés. Al adoptarlo, el cálculo de la probabilidad de éxito terapéutico se lleva a efecto con la fórmula:

$$P(\text{Éxito terapéutico}) = \frac{1}{1 + \exp(\text{Función})}$$

donde:

$$\text{Función} = 4 - Z1 - 1.62919 Z2 - 3 Z3 - 1.37503 M1 - 2.41365 M2 - 2.8456 M3$$

Hacemos énfasis en el Síndrome epiléptico, ya que aunque los resultados tienen estrecha relación con lo observado en la práctica clínica, los pacientes recibieron múltiples drogas indicadas en diferentes Instituciones, con protocolos individualizados y no homogéneos, por lo que este elemento

introduce un sesgo con la suficiente importancia para no considerarlas el factor pronóstico de mayor importancia en la respuesta terapéutica.

El fallo previo con drogas tradicionales, ha demostrado en este y otros modelos de regresión logística un gran peso estadístico, porque lleva implícito muchos elementos que influyen en la mala respuesta, pero consideraremos en nuestros resultados las otras variables estudiadas y en próximos estudios prospectivos, determinaremos el valor real de los fallos con DAE en el pronóstico, una vez conocido y demostrado con rigor científico el acierto en sus indicaciones.

Los síndromes focales, a pesar de sus altas probabilidades de control con NDAE, nos obligan a evaluar los factores de mala respuesta en el paciente, que permitan realizar una adecuada correlación clínico-electroencefalográfica-imagenológica, que nos orienten a evaluarlo como candidato a alternativa quirúrgica de tratamiento.

Nos llama la atención que en el mercado nacional hasta el momento, se utilizaban para el tratamiento del Síndrome de West el VPA, CLZ, CLB y ACTH, por lo que en pacientes con cinco ó más DAE fallidas, se indicaron otras DAE no específicas para este Síndrome. La probabilidad de éxito en más de la mitad de los pacientes con Síndrome de West se debe no sólo a la comprobada efectividad de la VGB, sino también a que los espasmos son crisis muy particulares, que nuestros médicos de atención primaria identifican tempranamente y conocen su pronóstico, por lo que se remiten a Centros de Atención secundaria, sin demoras innecesarias.

En el Síndrome de Lennox-Gastaut, por presentar varios tipos de crisis epilépticas, se intentan varios esquemas terapéuticos en dependencia de la crisis que predomine en el momento de la consulta o de la hospitalización, casi siempre es posible determinar la etiología sintomática ya que se trata de pacientes con severo daño neurológico y retardo del neurodesarrollo, que pueden o no iniciar las crisis en forma de Síndrome de West. Su resistencia

a múltiples drogas obliga a considerar seriamente las alternativas no farmacológicas de tratamiento.

En el Síndrome mioclónico severo del lactante, la epilepsia polimórfica de la infancia, el Síndrome de Ottahara y otros Síndromes generalizados, la probabilidad de éxito con NDAE es todavía menor, considerando que estas encefalopatías tienen un inicio muy temprano y son las crisis con menores posibilidades terapéuticas en nuestro arsenal de medicamentos. Entre las NDAE estudiadas, solo el TPM ha mostrado ser efectivo para su tratamiento y en nuestro estudio ningún paciente logró control total, por lo que deben considerarse otras drogas probadamente efectivas que actualmente están disponibles en el mercado internacional.

Se ha reportado que los síndromes epilépticos generalizados sintomáticos o probablemente sintomáticos, son los de mayor resistencia a la medicación antiepiléptica, tanto para DAE tradicionales como para NDAE.²³⁴

De estos resultados se deriva:

- El beneficio que pueden reportar las NDAE en el tratamiento de Síndromes epilépticos sintomáticos y probablemente sintomáticos, en especial en los Síndromes focales y el Síndrome de West.
- La necesidad de evaluar casuísticamente la factibilidad de un nuevo intento terapéutico según el Síndrome epiléptico, o de indicar otras alternativas de tratamiento, de forma temprana, que pueden ser determinantes en la calidad de vida futura.

Este estudio se realizó utilizando una NDAE en cada paciente, por lo que quedan aún algunas posibilidades de intentos farmacológicos, en los casos de fallo terapéutico, sobre todo para el Síndrome de Lennox Gastaut (ej. tratamiento con LTG en los que fallan con TPM).

La experiencia internacional con el uso de NDAE, ha permitido el diseño de esquemas de politerapia racional, con la aplicación de los conocimientos de la farmacología clínica de las DAE de primera y segunda generación

(tradicionales y nuevas drogas), para seleccionar las asociaciones que puedan ser beneficiosas (mayor eficacia sin incremento de la toxicidad).²³⁵

Cuando se produce fallo a dos NDAE, deben considerarse los siguientes elementos:²³⁵

- reconsiderar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento y la presencia de factores desencadenantes.
- Considerar posibilidad de cirugía u otro medio no farmacológico.

Con este nuevo conocimiento de la EDC, elaboramos un Diagrama de Flujo para el tratamiento de la epilepsia en niños (Anexo 8).

Desde el momento del diagnóstico de la epilepsia, después de una anamnesis exhaustiva y una exploración clínica detallada, debe evaluarse la presencia de factores de mala respuesta, su número y severidad en cada paciente y el peso real de sus asociaciones en el pronóstico del niño. En pacientes sin factores agravantes, la mejor opción sigue siendo la monoterapia con drogas tradicionales, con sus indicaciones y dosis habituales, y se propone realizar al menos dos intentos terapéuticos antes de considerar la EDC. Esta fase del tratamiento puede realizarse en la Atención Primaria de Salud.

En paciente con factores de riesgo asociados, proponemos un ensayo en monoterapia y considerar tempranamente la biterapia con DAE tradicionales. La flexibilidad y la evaluación casuística, son premisas importantes al aplicar este Flujo terapéutico. La experiencia clínica nos ha demostrado que el uso de múltiples drogas tradicionales en pacientes con epilepsias severas, solo retarda la evolución de la enfermedad y es causa de múltiples hospitalizaciones. Si la respuesta no es adecuada en biterapia, debe remitirse al paciente aun Servicio de Neuropediatría para indicar la NDAE según el Síndrome Epiléptico.

En los Síndromes Focales de difícil control, proponemos el uso de GBT como primera opción y LTG como segunda opción, antes de considerarlos

fármacoresistentes. El Síndrome de West, debe ser tratado con VGB a dosis elevadas (hasta 200 mg/Kg/día) y como segunda opción proponemos el TPM, con la precaución de evitar su uso en pacientes con antecedentes familiares de cálculos renales.

El Síndrome de Lennox-Gastaut y los Síndromes generalizados, deben tratarse con TPM en terapia adjunta y en casos de fallo, evaluar el uso de LTG asociado a VPA. Debemos recordar que cuando predominan las crisis mioclónicas, el uso de LTG puede agravarlas.

Si no obtenemos respuesta favorable después de estos intentos terapéuticos, se debe considerar al paciente portador de una Epilepsia Fármacoresistente, y debe ser evaluado en un Centro de Referencia Nacional para buscar otras alternativas (farmacológicas o no farmacológicas) de tratamiento.

En ocasiones en un mismo paciente pueden estar presentes todos los Factores de mala Respuesta, o al menos la mayoría de ellos, por lo que proponemos el uso racional de los fármacos antiepilépticos, indicar los probadamente efectivos según el Síndrome que presenta y llegar al diagnóstico de fármacoresistencia en el primer año de evolución de la enfermedad. Esta definición temprana, que puede ser confirmada antes de los 18 meses de evolución, permite limitar el número de ensayos terapéuticos innecesarios y evaluar otras alternativas de tratamiento.

Los Síndromes específicos, como el Síndrome de Lennox-Gastaut con predominio de crisis atónicas, las crisis generalizadas y las focales por trastornos de la migración, podrían beneficiarse con el uso de la Dieta cetogénica, como se ha demostrado en la práctica internacional.^{90,225} En el caso particular del síndrome de West, también es aplicable,^{236,237} pero por debutar antes del año de edad, cuando no se ha completado el proceso de ablactación, se requieren preparados comerciales específicos, para lograr los niveles de cetosis necesarios (Ej. Ketocal).

Actualmente existen en el mundo más de 150 Centros Especializados en la aplicación de la Dieta cetogénica (73 fuera de EEUU, en 41 países) ²³⁸, y se han diseñado múltiples protocolos de aplicación, que responden a las características particulares de cada lugar. ⁹⁰

Los beneficios más consistentes descritos en la literatura se obtienen en:

- Síndrome de West. ^{105,236,237}
- Síndrome de Lennox-Gastaut ⁹⁰
- Epilepsias sintomáticas mioclónicas y acinéticas ⁹⁰
- Epilepsias parciales con trastornos de la migración ²²⁵

Otros autores recomiendan su uso en todas las formas de epilepsia refractaria y en todos los grupos de edades ⁹⁰, con mejor respuesta en las formas generalizadas ²³⁶ y los status epilépticos. ²³⁷

Nuestro equipo de trabajo, ha creado las bases para implementar la Dieta cetogénica como opción terapéutica, en los pacientes con pobre respuesta a las NDAE. Desde el año 2005, en coordinación con el Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL) de la Universidad de la Habana, se confeccionó la Metodología Cubana para su aplicación ²³⁹ y toda una infraestructura documental y de recursos mínimos (Anexo 9), que incluye los aspectos bioéticos para implementarla ²⁴⁰ y abarca de forma integral las necesidades y posibilidades actuales de nuestro Sistema de Salud para su puesta en marcha.

La implementación de la DC en Cuba, que provee preparación profesional gratuita y que oferta sus servicios a todos los ciudadanos, debe tener un impacto económico demostrable, como los referidos por otros países que han demostrado su beneficio económico sustancial. ⁸²

Por otra parte, se estima de forma conservadora que casi la mitad de los pacientes con resistencia a las DAE, son candidatos potenciales a cirugía de la epilepsia. Muchos profesionales consideran la cirugía como un tratamiento de “última instancia”, por lo que se intentan numerosos ensayos terapéuticos

antes de remitir al paciente a evaluación prequirúrgica, aún cuando se ha demostrado que la probabilidad de éxito, después de tres ensayos en monoterapia es inferior al 5%.²⁴¹

La evaluación de pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, debe auxiliarse de medios complementarios como los estudios de neuroimagen, de video-electroencefalografía y de estudios funcionales del cerebro. La neuroimagen funcional ha permitido examinar el cerebro en su funcionamiento normal y en sus diferentes enfermedades, mediante las técnicas de SPECT (tomografía por emisión de fotón simple) y PET (tomografía de emisión de positrones). El objetivo del SPECT en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria es estudiar la perfusión cerebral contribuyendo a localizar el origen del foco epileptógeno.⁷⁴

A finales de 2007, en coordinación con el Equipo de Cirugía de la Epilepsia del CIREN, se evaluó uno de nuestros pacientes con RM normal, que por estudios funcionales del cerebro, fue diagnosticado como portador de una displasia cortical focal y ya está listo para resección de foco frontal. La efectividad del tratamiento quirúrgico se reporta en el 68 % para la cirugía del lóbulo temporal y 60 % para el lóbulo frontal.¹⁷⁰

La callosotomía, es una cirugía paliativa y el criterio principal es el tipo de crisis. Está principalmente indicada en las crisis tónicas o atónicas con caídas y menos específicamente, en las crisis tónico-clónicas generalizadas²⁴². En las epilepsias generalizadas sintomáticas, se han propuesto callosotomías en el síndrome de West y de Lennox-Gastaut.^{126,243}

Los Síndromes neurocutáneos, pueden también ser evaluados para callosotomía²⁴⁴, y en la epilepsia parcial continua (Síndrome de Rasmussen), está indicada la hemisferectomía funcional²⁴⁵, procedimientos que deben protocolizarse en nuestro país.

Si bien es verdad que el candidato ideal sigue siendo el paciente con epilepsia unifocal, resistente a politerapia, incapacitado marcadamente por

las crisis, la cirugía está extendiendo su campo también en niños y pacientes con retraso mental (tradicionalmente apartados de la indicación quirúrgica), y se puede indicar una actuación más temprana, sin intentar demasiadas combinaciones farmacológicas, en enfermedades en las cuales se sabe que el control no será bueno y, a la vez, puede ofrecerse un alto porcentaje de probabilidades de curación.¹⁴³ 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 ¹¹.

Existen experiencias internacionales, que incluso combinan ambos métodos no farmacológicos, que demuestran que cuando se aplica la dieta cetogénica a pacientes que requieren cirugía de la epilepsia, se obtiene control total en un número significativamente mayor de pacientes.²⁴⁶

Para llevar a la práctica estas alternativas de tratamiento, es esencial el funcionamiento multidisciplinario, que implica no sólo el trabajo conjunto de especialistas entrenados específicamente, con su aporte desde diferentes enfoques, sino también el desarrollo de instancias de discusión conjunta para cada paciente.

El pronóstico en Epilepsia hoy es diametralmente opuesto a lo que era hace tan solo dos décadas. Ello hace pertinente enfrentar la epilepsia desde una actitud optimista y por lo tanto muy exigente, a saber: el paciente con epilepsia debe, en principio, aspirar a una vida plena, libre de crisis. Este optimismo no oscurece el hecho de que algunos pacientes siguen presentando hoy, a pesar de todos los esfuerzos, una condición crónica, invalidante o tal vez incluso progresiva. Tampoco pretende minimizar la preocupación cada vez más sólida sobre las consecuencias cognoscitivas y psicológicas en muchos casos, pero sí debe crear conciencia entre todos los elementos del sector salud sobre las enormes posibilidades de una plena calidad de vida para estos pacientes y - como consecuencia de lo anterior - de la enorme responsabilidad que tiene para estar a la altura de estas

expectativas y no privar de él a quien tiene derecho a este posible presente y futuro pleno.

En la era del acceso masivo a la información es necesario proporcionar a la sociedad todos los elementos actuales sobre la epilepsia, y para ello deben establecerse las circunstancias idóneas para que la recepción de éstos sea adecuada.

Para incorporar estas nuevas técnicas de tratamiento, de forma centralizada y eficaz, se necesita el apoyo de muchas Instituciones y sobre todo, la voluntad de agrupar en un lugar visible, los recursos humanos, tecnológicos y materiales necesarios para lograr estos objetivos.

En los profesionales dedicados al estudio de la epilepsia infantil, recae la responsabilidad de elegir (entre tantos), los posibles candidatos a estas alternativas terapéuticas, disponer de recursos diagnósticos que agilicen estas decisiones, para evitar que el niño epiléptico, siga expuesto a la irracional politerapia, a las múltiples hospitalizaciones, a los efectos adversos de las drogas y a perder, día a día, la posibilidad de crecer con una calidad de vida superior.



CONCLUSIONES

- Las epilepsias infantiles que debutan antes del año de edad, secundarias a daño cerebral estructural, con paroxismos focales de localización frontal y los Síndromes epilépticos Sintomáticos de la Infancia, evolucionan a Epilepsias de Difícil Control.
- Los pacientes con EDC, responden de forma favorable a las NDAE en terapia adjunta, con buena tolerabilidad.
- En los Síndromes focales probablemente sintomáticos y el Síndrome de West, es mayor la efectividad de las NDAE.
- Los costos relacionados a las NDAE, son directamente proporcionales al éxito terapéutico alcanzado con cada una de ellas.
- Los factores de riesgo con mayor asociación a la mala respuesta terapéutica fueron: el Síndrome de Lennox-Gastaut y otros Síndromes generalizados (excepto el Síndrome de West), la etiología sintomática, la actividad paroxística multifocal en el EEG y las alteraciones estructurales demostrables por neuroimagen. La edad de inicio antes del año, se incluye entre estos factores por su significación clínica.
- La aplicación del Diagrama de Flujo terapéutico en EDC, es útil porque optimiza el tratamiento de forma escalonada, unifica criterios en la utilización de las NDAE y permite identificar en el primer año de evolución al paciente con epilepsia fármacoresistente.



RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio multicéntrico, que permita evaluar a largo plazo, la eficacia y tolerabilidad de estas y otras nuevas drogas antiepilépticas, que se encuentran actualmente en el mercado internacional.

- El Diagrama de Flujo Terapéutico propuesto, debe ser aplicado en los Servicios de Neuropediatría del Sistema Nacional de Salud y extender su uso a otros servicios de similares características, incluida la Atención Primaria de Salud.

- Crear un Grupo Coordinador Nacional, para el estudio y tratamiento de los pacientes con epilepsia fármacoresistente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Pisón J, Arana T, Abenia P, Muñoz Albillos M, Rebage V. Casuística de epilepsia sintomática en una unidad de neuropediatría de referencia regional. *Rev. Neurol* 2001;32:118-22
2. Valdivia Alvarez I, Abadal Borges G. Alternativas terapéuticas en la epilepsia refractaria del niño. *Rev. Cub. Ped.* 2006;78(3):0-0
3. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F. Incidencia de la epilepsia infantil. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 37 – 43
4. Kwan, P., Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
5. Gil- Nagel Rein A, Rayon Ballesteros L. ¿Qué se puede ofrecer al enfermo con epilepsia resistente al tratamiento? *Rev. Neurol* 2000;30: 477-482.
6. Sánchez Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdá JM, Casado-Chocán JL Moreno-Alegre V, Rufo-Campos M. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria *Rev Neurol* 2005;40:743-50
7. Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology.* 2004;62(5):S17-23
8. Pato-Pato A, Cimas-Hernando I, Lorenzo-González JR, Vadillo-Olmo FJ. Impacto económico de la epilepsia. *Rev Neurol* 2004; 39: 450-3
9. Carrizosa J, Cornejo Ochoa W. ¿Qué es la epilepsia refractaria? *latreia* 2003;16(2):163-168
10. Cuéllar R, Molinera M. Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. *Rev Neurol.* 2003; 37(4):371-75.
11. De Saint Martin A, Hirsch E. Refractory partial epilepsy: what are the neuropediatrician's criteria for drugs resistance? *Rev Neurol (París).* 2004; 160(1):5S43-7.

12. González Pal S, Quintana J, Fabelo R. Epilepsia y sociedad: una mirada hacia el siglo XXI. *Rev. Electrón. Psiquiat* 1999; 3(3):0-0
13. Byers JM. Old testament, Apocrypha and the New Testament: punishment and exorcism. En: Byers JM, ed. *From Hippocrates to Virchow*. Chicago: ASP Press; 1988.
14. Vasconcelos Dueñas D. Epilepsia: enfermedad discapacitante? *Gac. Med. Mex* 2001;137(1): 73-78
15. Fandiño J. La Epilepsia en Colombia Recuento Histórico, Estado Actual al Principio del Milenio y Visión al Futuro. En: <http://anm.encolombia.com/academ26164-epilepsia.htm>
16. Hughes JR. Dictator Perpetuus: Julius Caesar, did he have seizures? *Epilepsy Behav.* 2004;5(5):756-64.
17. Foote-Smith E, Bayne L. Joan of Arc. *Epilepsia.* 1991;32(6):810-5.
18. Hughes JR. Emperor Napoleón Bonaparte: did he have seizures? Psychogenic or epileptic or both? *Epilepsy Behav.* 2003;4(6):793-6.
19. Bazil CW. Seizures in the life and work of Edgar A. Poe. *Arch. Neurol.* 1999;56(6):740-3.
20. Cosnett JE. Charles Dickens and epilepsy. *Epilepsia.* 1999;35(4):903-5.
21. Teive HA, Germiniani FM, Cardoso AB, de Paola L, Werneck LC. The uncinated crisis of George Gershwin *Arch. Neuropsychiatr.* 2002;60(2-B):505-8.
22. Siegel A M, Dorn T. Dostoievsky's life in the interrelation between epilepsy and literature. *Nervenarzt.* 2001;72(6):466-74
23. Sancho Rieger J. Actualización en epilepsia. *Neurol Supl.* 2006;2 (1):19-25.
24. Connock M, Frew E, Evans BW, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, Li Wan Po. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. *Health Technology Assessment* 2006;10(7):0-0
25. Anónimo. La epilepsia refractaria es una urgencia quirúrgica. *Rev. Neurol. Arg* 2003;28:187-188

26. Commission of Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal of a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30: 389-99.
27. Pozo Lauzán D, Pozo Alonso A. Nuevo enfoque conceptual de la epilepsia. *Rev Cub. Pediatr* 2001;73(4):224-9
28. French JA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II. Treatment of refractory epilepsy. *Neurology*. 2004; 62:1261-73.
29. Morales González G, Lizardi Cervera J. Epilepsia refractaria al tratamiento. *Médica Sur* 2002;9(3):138-141
30. Sillanpää M. Epidemiology of intractable epilepsy in children. In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomoson T, eds. *Intractable Epilepsy*; 1st edición. Petersfield, UK Bristol USA: Wrightson Biomedical Publishing Ltd; 1995: 13-23.
31. Eslava J. Epilepsias refractarias en el adulto. Disponible en: <http://acnweb.org/pub/guia/g2c10i>
32. Díaz S, Argumosa A , Horga de la Parte JF , Vera-Llonch M , Dukes E, Rejas-Gutiérrez J. Análisis coste-efectividad del tratamiento de la epilepsia parcial refractaria: un modelo de simulación de pregabalina y levetiracetam. *Rev Neurol* 2007; 45: 460-7
33. Berg AT, Kelly M. Defining Intractability: Comparisons among Published Definitions *Epilepsia* 2006 47 (2) , 431–436
34. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2002;27(3):186-91
35. Fusco L, Vigevano F. Indications for surgical treatment of epilepsy in childhood: a clinical and neurophysiological approach. *Acta Paediatr Suppl*.2004;93(445):28-31
36. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2003;29(1):46-52
37. French JA. Refractory Epilepsy: One Size Does Not Fit All. *Epilepsy Currents* 2006; 6 (6): 177–180
38. Garaizar C, Villaverde Bello A, Pérez Concha T, Herrera Isasi M, Alvarez Ruiz A. Antiepileptic drugs used in childhood. New products and new concepts. *An Pediatr*. 2003; 58(2):136-45.

39. Roussó T, Cordero A, Rodríguez Y, Suárez I, Alonso E. Aspectos históricos del tratamiento farmacológico de la epilepsia. *Rev Ecuat Neurol*. 2003; 12(1-2).
40. Herranz J L. Farmacología en epilepsia. Hacia donde vamos? *Rev Neurol* 2004;38:167-72
41. Temkin NR, Jarell AD, Anderson GD. Antiepileptic agents: How close are we? *Drugs* 2001; 61:1045-55.
42. Armijo JA, Valdizán EM, de las Cuevas I, Cuadrado A. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. *Rev Neurol* 2002;34:409-29
43. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66
44. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115(8)
45. Maines IW, Antonetti DA, Wolperr EB, Smith CD. The multidrug transporter hypothesis of refractory epilepsy: Corroboration and contradiction in equal measure. *Neuropharmacology* 2005;49(5):610-617
46. Remy S, Urban BW, Elger CE, Beck H. Changing channels: Mechanisms and responsiveness to antiepileptic drugs in chronic epilepsy. *Eur J. Neurosci* 2003;171:2648-58
47. Matheos Beato F. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de las epilepsias. *Inf. Terap. Sist. Nac Salud* 1999;23:104-11
48. Malagón Valdez J. Nuevos antiepilépticos: indicaciones y efectos colaterales. *Rev. Neurol* 2004; 39:570-5.
49. Pozo Lauzán D, Pozo Alonso A. Algunas consideraciones en relación con los medicamentos antiepilépticos de nueva generación en los niños. *Rev Cub Pediat* 2005;77(2)
50. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la Vigabatrina. *Rev Neurol*. 2000; 30(1):S115-20.
51. Bernater R, Fossa Olandini E. Interacciones y farmacocinética de las drogas antiepilépticas. *Rev Neurol Arg* 2003;28:140-148

52. Rotta NT, Silva AR, Ohlweiler LR. Vigabatrina no tratamento da epilepsia de difícil controle em pacientes com Síndrome de West e esclerose tuberosa. Arch Neuropsiquiatr. 2003; 61(4):988-90.
53. Moya P, Godoy J. Efectos adversos visuales de las drogas antiepilépticas. Cuadernos de neurología 2003; vol XXVII
54. Kinirons P, Cavalleri GL, ORourke D. Vigabatrín retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. Epilepsia 2006;47(2):311-17
55. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. Epilepsia 2002;43(7):334-9
56. Saíz Díaz RA. Antiepilépticos: Aportación de los nuevos fármacos. Información terapéutica del Sistema Nacional de salud. 2004; 28(2):33-41
57. Nieto Barrera M. Características e indicaciones del Topiramato. Rev Neurol 2002;35(1):88-95
58. Herranz JL. Datos actuales sobre el Topiramato. Rev neurol 2000;30(1)132-6
59. Gillian FG, Veloso F, Bomhof MA. A dose-comparisson trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology. 2003; 60(2):196- 202.
60. Waugh J, Goa KL. Topiramate as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. CNS Drugs. 2003; 17(13):985-92.
61. Kacinski M, Krocza S. Epilepsy with polymorphic seizures in hospitalized children. Przegl Lek 2005;62(11):1244-8
62. Martínez González MJ, Ruiz C, Garaizar C, Prats JM. Eficacia de la lamotrigina en la epilepsia infantil rebelde. Rev neurol 2001;33:123-7
63. Mauri Llerda JA, Tejero C, Espada F. Lamotrigina en epilepsia parcial y generalizadas refractarias. Rev Neurol 2001;32:45-5
64. García Escrivá A, López Hernández N, Álvarez` Saúco M. Lamotrigina en epilepsia refractaria. Rev neurol 2004;38:301-3
65. Culy CR, Goa KI. Lamotrigine. A review of its use in children epilepsy. Paediatr Drugs. 2000; 2(4):299-330.
66. Rufo-Campos M. Características e indicaciones de la Lamotrigina. Rev Neurol. 2002; 35(1):S74-84.

67. Cañadillas Hidalgo FM. Perfil de seguridad y tolerabilidad de gabapentina en dosis óptimas. *Rev neurol* 2004;39:371-80
68. Herranz JL. Datos actuales sobre la Gabapentina. *Rev Neurol*. 2000; 30:S125-31.
69. Herranz JL. Gabapentina: mecanismos de acción en el 2003. *Rev Neurol*.2003;36:1159-65
70. Beydoun A. Monotherapy trials with gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(6):73-4
71. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray JH, Garófalo EA, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology*. 1998; 51(5):1282-88.
72. Sancho Rieger J. Características e indicaciones de la Gabapentina. *Rev Neurol* 2002;35(1):85-7
73. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsy*. 1999; 40(5):S63-S70
74. Anónimo. Cirugía de epilepsia. Experiencias en el Hospital de clínicas de Montevideo. 2006;22:36-45
75. Engel, J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-65
76. Masri JC. La epilepsia refractaria es una urgencia quirúrgica. *Rev Neurol Arg*. 2003; 28:187- 188.
77. Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children. *Pediatr. Neurol*. 1998; 19:179- 88.
78. 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; 160(1):5S315-26.
79. Guenot M. Surgical treatment for epilepsy in children: indications and complications *Rev Neurol (París)*. 2004;160(1):5S203-9.
80. Kaminska A. Eligibility for epilepsy surgery in children. Review of the literature. *Rev Neurol (París)*. 2004; 160(1):5S220-31.
81. Forcadas Berdusán M I. Indicaciones y resultados de los tratamientos no farmacológicos de las epilepsias: estimulación vagal, dieta cetógena y rayos gamma. . *Rev. Neurol* 2002;35(1):144-50

82. Hui Che A, Lam J, Wong K. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: long term efficacy and side-effects. *Chin Med J* 2004;117(1):58-61
83. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 677-86.
84. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001903.
85. Freeman JM. What every pediatrician should know about the ketogenic diet. *Contemp Pediatr* 2003;20(5):113-127
86. Vamecq J, Valee L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twist in an ancient history. *Prog Neurobiol* 2005;75(1):1-28
87. Moreno Villares JM, Oliveros-Leal L, Simon-Heras R, Mateos-Beato F. The return to the ketogenic diet. What role does it play in the treatment of refractory seizures of infancy? *Rev Neurol* 2001; 32(12):1115-9
88. Marcos Plasencia LM, Rojas Massipe E. Presentación de un caso de aplicación de la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria. *Rev Cubana Pediatr* 2007; 79(4)
89. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105(4):E46.
90. Galván Manso M, Arellano M, Sans A . A ketogenic diet: is this a valid alternative in refractory epilepsy. *Rev Neurol* 2001;33(11):1010-4.
91. Mantis JG, Centeno NA, Todorova MT, McGowan R, Seyfried TN. Management of multifactorial idiopathic epilepsy in EL mice with caloric restriction and the ketogenic diet. *Nutrition and Metab* 2004;1(11):1-11
92. Panico LR, De martini MG, Ríos VG, Carniello MA. The ketogenic diet in infantile refractory epilepsy: electroclinical response, complications and secondary effects. *Rev Neurol* 2000; 31(3):212-20.
93. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44(7):26-9.

94. Casey JC, McGrogan J, Pillas D, Pyzik P, Freeman J, Vining EP. The implementation and maintenance of the Ketogenic Diet in children. *J Neurosci Nurs* 1999; 31(5):294-302.
95. Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114(6):1627-30.
96. Wirrell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C, Blackman M, Lange V. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol* 2002; 17(3):179-82.
97. McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(1):87-101.
98. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 2000; 15(12):787-90.
99. Musa-Veloso K, Rarama E, Comeau F, Curtis R, Cunnane S. Epilepsy and the ketogenic diet: assessment of ketosis in children using breath acetone. *Pediatr Res* 2002; 52(3):443-8.
100. Rios VG. Complications of treatment of epilepsy by a ketogenic diet. *Rev Neurol* 2001; 33(10):909-15.
101. Christiana LY, Williams S, Shelley RD, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: Growth and nutritional status of children treated with ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*.2003;103(6):707-713.
102. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001; 108(4):898-905.
103. Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM, O'Dell C, Moshe SL, Ballaban-Gil KR. Reasons for failure of the ketogenic diet. *J Neurosci Nurs* 2001; 33(6):292-5.
104. Chaves-Carballo E. Diet therapy in the treatment of neuropediatric disorders. *Rev Neurol* 2003; 37(3):267-74.

105. Rubenstein JE, Kossoff EH, Pyzik PL, Vining EP, McGrogan JR, Freeman JM. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol* 2005; 20(1):31-4.
106. Cornejo V. La dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria. *Rev Chil Nutr* 2000;27(3):326-31
107. Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, Baumeister FA. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003. *Klin Padiatr* 2004; 216(5):277-85.
108. DiMario FJ Jr, Holland J. The ketogenic diet: a review of the experience at Connecticut Children's Medical Center. *Pediatr Neurol* 2002; 26(4):288-92.
109. Chul Kang H, Joo Kim Y, Wook Kim D, Dong Kim H. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005; 46(2):272-9.
110. Katyal NG, Koehler AN, McGhee B, Foley CM, Crumrine PK. The ketogenic diet in refractory epilepsy: the experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(3):153-9.
111. Vasconcelos MM, Acevedo PM, Estévez L, Brito AR, Olivares MC, Herdy GV. Ketogenic diet for intractable epilepsy in children and adolescents: report of six cases. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(4):380-5.
112. Kankirawatana P, Jirapinyo P, Kankirawatana S, Wongarn R, Thamanasiri N. Ketogenic diet: an alternative treatment for refractory epilepsy in children. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(7):1027-32.
113. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109(5):780-3.
114. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44(4):618-20.
115. Kang HC, Chun E, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(9):1116-23.

116. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290(7):912-20.
117. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43(10):1168-71.
118. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(9):1072-5.
119. Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(6):707-12.
120. Couch. SC, Schwarzman. F, Carroll. J, Koenigsberger. D, Nordli. DR, Deckelbaum. RJ, et al. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99:1573-1575.
121. Quiñónez Núñez M, Lira Mamani D. Perfil epidemiológico de la epilepsia en una población hospitalaria en Lima, Perú. *Rev Neurol* 2004;38:712-15
122. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001770.
123. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*. 2002;22(1):27-39.
124. Ruggieri VL. Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia temprana. *Rev Neurol* 2004;39:261-72
125. Rodríguez Delhi AC, Pérez Solís D, de Juan Fregola J, Villanueva Gómez F, García López C. Síndrome de West: Factores etiológicos. *Bol Pediatr* 2003; 43:13-18
126. Cvitanovic-Sojat L, Gjergja R, Sabol Z, Hajnzic TF, Sojat T. Treatment of West syndrome. *Acta Med Croatica* 2005; 59(1):19-29.
127. Boel MJ. Behavioural and neuropsychological problems in refractory paediatric epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(6):291-7.

128. Udani V. Evaluation and management of intractable epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2000; 67(1):S61-70
129. Pachatz C, Fusco L, Vigevano F. Epileptic Spasms and Partial Seizures as a Single Ictal Event. *Epilepsia* 2003; 44-5:693-700.
130. Kobayashi K, Ohtsuka Y, Ohno S, Tanaka A, Hiraki Y, Oka E. Age-related clinical and neurophysiologic characteristics of intractable epilepsy associated with cortical malformation. *Epilepsia.* 2001;42(6):24-8
131. Munive BL, Ruiz GM. Eficacia de vigabatrina en el tratamiento del síndrome de West en régimen de adición abierta. *Acta Pediatr Méx.* 1998; 19(5): 225-226.
132. Alva Moncayo E, Horta Martínez AJ. Asociación entre malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia en pacientes pediátricos de México. *Rev Neurol* 2004;39:222-6
133. Rufo Campos M. Interrelaciones de las encefalopatías epilépticas durante la infancia. *Rev Neurol* 2000;30(1):74-80
134. Kubota T, Aso K, Negoro T, Okumura A, Natsume J, Takada H et al. Epileptic spasms preceded by partial seizures with a close temporal association. *Epilepsia.*1999; 40(11):1572-9.
135. Carrazana EJ, Lombroso CT, Mikati M, Helmers S, Holmes GL. Facilitation of infantile spasms by partial seizures. *Epilepsia* 1993; 34(1):97-109.
136. Donat JF, Wright FS. Simultaneous infantile spasms and partial seizures. *J Child Neurol.* 1991; 6(3):246-50.
137. Kramer U, Sue WC, Mikati MA. Focal features in West syndrome indicating candidacy for surgery. *Pediatr Neurol.* 1997;16(3):213-
138. Archila R, Papazian O. Síndrome de Lennox-Gastaut. *Rev Neurol* 1999;29:346-9
139. Martínez Bermejo A, López Martín V. Epilepsia mioclónica grave de la infancia. Aspectos clínicos y paraclínicos. *Rev. Neurol* 2003;37:55-9
140. Ramelli GP, Donati F. Apnoeic attacks as an isolated manifestation of epileptic seizures in infants. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(4):187-91
141. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001;23 (7):447-52.

142. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, Kuroki S, Tomiwa K, Okuno. Low-dose ACTH therapy for West syndrome. Initial effects and long-term outcome. *Neurology* 2002;58: 110-114
143. Iriarte J, Viteri C, Artieda J. Monitorización prolongada de vídeo-EEG. Aplicaciones clínicas. *Rev Neurol* 1998;26:425-31
144. Fossas P, Floriach Robert M. Utilidad clínica del video electroencefalograma en régimen ambulatorio. *Rev Neurol* 2005;40:257-65
145. Voley Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev. Neurol* 2004;38: 663-7
146. Forcadas-Berdusan MI. Problems of diagnosis and treatment in frontal epilepsies. *Rev Neurol.* 2002; 35 (1):S42-6.
147. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology.* 1995; 45 (4):780-7.
148. Estévez-González A, García Sánchez C, Barraquer Bordas LI. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev. Neurol* 2000; 31: 566-77
149. Villalobos R. Adelantos en el diagnóstico de la epilepsia. *Rev Neurol.* 2002;34: 181-6.
150. Marques dos Santos SL, Li LM, Ghizoni E, Cendes F. Analysis of Structural Lesions in Patients with Partial Epilepsy: Comparison between Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Epilepsy Clin Neurophysiol* 2004; 10(3): 139-142.
151. Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. *British Journal of Radiology* 2001;74: 575-589
152. Froment JC, Mauguiere F, Fischer C, Revol M, Bierme T, Convers P. Magnetic resonance imaging in refractory focal epilepsy with normal CT scans. *J Neuroradiol.* 1989;16 (4):285-91.
153. Escamilla F. Galdón A. Displasia cortical focal y epilepsia farmacorresistente. Tratamiento con cirugía. *Rev Neurol* 2001;32:738-42

154. Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi A, Ohta H, Abiru K. Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. *Brain and Dev.* 2002; 24(8):758-765.
155. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res.* 2002; 135:237-51.
156. Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G. Focal Cortical Dysplasias: MR Imaging, Histopathologic, and Clinical Correlations in Surgically Treated Patients with Epilepsy. *Am. J. Neuroradiol* 2003; 24:724-733.
157. Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of Epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 22: 279-288.
158. Peretti P, Raybaud C, Dravet C, Mancini J, Pinsard N. Magnetic resonance imaging in partial epilepsy of childhood. Seventy-nine cases. : *J Neuroradiol.* 1989;16 (4):308-16.
159. Carpio A, Plasencia M, Román M, Aguirre R, Lisanti N. Perfil de la Epilepsia en el Ecuador. *Rev Ecuat neurol* 2001; 10(1-2).
160. Díaz-Silva JJ. Revisiones sobre epilepsia. *Guías clínicas* 2002;2 (6): 10-35
161. Fernández-Jaén A, Calleja-Pérez B, Viaño J, Calvo A, Sánchez C, Anciones B. Neurofibromatosis tipo I, epilepsia y trastorno de la migración neuronal. *Rev. Neurol* 2001; 33(6):593-94
162. Galicia Poblet G, Aragón García MP. Convulsiones neonatales. *Bol Pediatr* 2006;1:145-50
163. Thome-Souza S, Freitas A, Fiore LA, Valente KD. Lamotrigine and valproate: efficacy of co-administration in a pediatric population. *Pediatr Neurol.* 2003;28(5):360-4
164. Ng YT, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutic* 2007;4(1):138-44
165. Vistorte A, Sardiñas N. Epilepsia mioclónica progresiva: caracterización clínica de 18 pacientes. *Rev Neurol* 1999;29:102-4
166. Espinosa Zacarías JP. Tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas en síndromes epilépticos de difícil control. *Rev Neurol* 2002;34:816-19

167. Wheless J W, Clarke D F, Arzimanoglu A, Carpenter A. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion 2007. *Epileptic Disord* 2007;(9): 353-412
168. Palencia R. Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia. *Rev Neurol*.2000; 30 (1):1-4.
169. Garaizar C, Martínez González M. Seguimiento a largo plazo de la epilepsia infantil tratada con vigabatrina, fuera de los ensayos clínicos. *Rev Neurol* 1999;29:201-7
170. Arzimanoglou A, Kulak I, Bidaut-Mazel C, Baldy-Moulinier M. Optimal use of lamotrigine in clinical practice: results of an open multicenter trial in refractory epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(5):525-36
171. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. : *Pediatr Neurol*. 2000 ;23(2):160-3.
172. Bryant-Comstock L, Scott-Lennox J, Lennox R. Assessment of Seizure Severity with Adjunctive Lamotrigine Therapy: Results from a U.S. Observational Study. *Epilepsy Behav*. 2001;2(2):152-157
173. Lethel V, Chabrol B, Livet MO, Mancini J. Lamotrigine therapy in children. Retrospective study of 32 children. *Arch Pediatr*. 2000; 7(3):234-42.
174. Valdivia Alvarez I, Aguilar Fabr e L, Caraballo Pupo M. Epilepsia de ausencias de inicio precoz: A propósito de un caso. *Rev. Cub. Ped*. 2007;79(3):0-0
175. Al Ajlouni S, Shorman A, Daoud AS. The efficacy and side effects of topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: a multi-center clinical trial. *Seizure*. 2005;14(7):459-63
176. Corredera-García, Gómez-Alonso J. Tratamiento con topiramato en pacientes con epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 2003;37:401-4
177. Watemberg N. Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age. *J Child Neurol*. 2003;18(4):258-62
178. Pérez-Álvarez F, Timoneda-Gallart C, Baus-Rosell J. Topiramato y epilepsia a la luz del Das-Naglieri Cognitive Assessment System. *Rev Neurol* 2006;42:3-7

179. Rocha C; Brucki S. Topiramate: an experience in children with partial epilepsy Arq. Neuropsiquiatr 2001;59(3B):768-771
180. Gonsalvo D, Saidón P. Topiramato en pacientes adultos con crisis parciales refractarias al tratamiento. Revista Neurológica Argentina 2001; 26: 57-62
181. Glauser TA. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. Epilepsia. 2000;41(1):91-4
182. Thijs J. Retrospective study of topiramate in a paediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. Acta Neurol Belg. 2001;101(3):171-6.
183. Buoni S. Combined treatment with vigabatrin and topiramate in West syndrome. J Child Neurol. 2004;19(5):385-6.
184. Djuric M. West syndrome--new therapeutic approach. Srp Arh Celok Lek. 2001;129 (1):72-7
185. Hsieh MY. Low-dose topiramate is effective in the treatment of infantile spasms. Chang Gung Med J. 2006;29(3):291-6
186. Hosain SA .Topiramate for the treatment of infantile spasms. J Child Neurol. 2006;21(1):17-9.
187. Mikati MA. Medical treatment of patients with infantile spasms. Clin Neuropharmacol. 2002;25(2):61-70
188. Herranz JL. Gabapentina en niños y en adolescentes con epilepsia. Rev Neurol 2000;34:384-7
189. Viteri C. Seguridad y tolerabilidad de la gabapentina. Rev Neurol 2002;34:292-5
190. Serrano Castro PJ. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: I. Criterios de inicio y cese y bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico. Rev Neurol 2005;40:563-71
191. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. Neurology 2001;56:519–525
192. Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. Epilepsia 2000;41(2):S7–12.

193. Tay SK. The use of vigabatrin in infantile spasms in Asian children. *Ann Acad Med Singapore*. 2001;30(1):26-31
194. McKay MT. Practice Parameter: Medical Treatment of Infantile Spasms. *Neurology* 2004;62:1668-81
195. Caviedes BE, Herranz JL. En niños con epilepsias rebeldes, ¿vigabatrina o lamotrigina? *Rev Neurol* 1999;28:444-8
196. Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia* 1999; 40(1):74-82
197. Turanli G. Vigabatrin in pediatric patients with refractory epilepsy. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):25-30.
198. Lux AL, Edwards SW, Hancock E. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4(11):712
199. Gutiérrez Moctezuma J. Eficacia terapéutica con topiramato y valproato de magnesio en niños con síndrome de Lennox-Gastaut. *Rev Mex Pediatr*.2002;64(9):139-43
200. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345(8950):662
201. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Mariasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *N Eng Med*. 1997; 337(25):1807-12.
202. Livingston JH, Beaumont D, Arzimanoglou A. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:109-12.
203. Crawford P, Brown S, Kerr M. A randomized open-label study of gabapentin and lamotrigine in adults with learning disability and resistant epilepsy. *Seizure*. 2001;10(2):107-15
204. Sancho Rieger J, López Trigo J. Monoterapia con Gabapentina en epilepsia. *Rev Neurol* 2002;34:290-2

205. Aicardi J. Risks and benefits of new antiepileptic agents in children. *Rev Neurol* 2000; 31(4):376-81.
206. Mauri-Llerda JA, Tejero-Juste C, Escalza-Cortina I, Jericó I, Morales-Asín F. Epilepsias agudas sintomáticas. *Rev. Neurol.* 2000; 31:770-4
207. Valdivia Alvarez I, Garnelo Loaeza M, Bonet Quesada E, Odales Ibarra R, García García R, Marrero Martínez P. Eficacia de la Vigabatrina en la Epilepsia refractaria del niño. *Rev. Cub. Ped.* 2007;79(3):0-0
208. Dulac O, Chugani H, Dalla Bernardina B, eds. *Infantile spasms and West syndrome*. London: Saunders; 1994. p. 16671
209. Maciá Bobes C. Pérdida de peso asociada al tratamiento con topiramato. *Rev Neurol* 2002; 34(4):397
210. Codrea Tigaran P, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine-induced rash: can we stop worrying? *Acta Neurol Scand* 2005;111:191–194
211. Lombroso C. Lamotrigine-induced tourettism. *Neurology* 1999;52:1191
212. Sancho Rieger J, López Trigo J. Pronóstico de las epilepsias. *Neurol* 2000; 30: 333 -6
213. Argumosa A, Herranz JL. El coste económico de la epilepsia infantil en España. *Rev Neurol* 2000; 30:104-8
214. Beghi E, Frigeni B, Beghi M, De Compadri P, Garattini L. A review of the costs of managing childhood epilepsy. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(1):27-45
215. Mandel A, Ballew M, Pina-Garza JE, Stalmasek V, Clemens LH. Medical costs are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(3):396-8.
216. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res.* 2006;61(3):343-7
217. Jallon P. Epidemiology of drug-resistant epilepsies. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160 (1):22-30
218. Camfield P; Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia* 2007;48(6):1128-32

219. Reijs RP, van Mil SG, Arends JB, van Hall MH, Weber JW, Renier WO et al. Cryptogenic localization related epilepsy in children from a tertiary outpatient clinic: is neurological and neuropsychological outcome predictable? *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(5):422-30.
220. Lin H, Wu LW, Chen Y, Lu Q, Peng BW, Jin LR. Analysis of risk factors for prognosis of frontal lobe epilepsy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86(47):3328-30.
221. Akhondian J, Heydarian F, Jafari SA. Predictive factors of pediatric intractable seizures. *Arch Iran Med* 2006; 9(3):236-9.
222. Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. *J Child Neurol* 2008; 23(4):407-14.
223. Kuchukhidze G, Unterberger I, Dobesberger J. Electroclinical and imaging findings in ulegyria and epilepsy: a study on 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(5):547-52.
224. Alva-Moncayo E, Ruiz-Ruiz A. The value of topiramate used with conventional schemes as an adjunctive therapy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Rev Neurol.* 2003;36(5):453-7
225. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P et al. Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res.*2002;51(1-2):147-53
226. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol.* 2005;20(11):898-904
227. Ohtahara S; Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):398-407.
228. Rolón-Lacarrière OG, Hernández-Cruz H ,Tableros-Alcántara CM, Pérez-Moreno JC. Control de la epilepsia en niños y adolescentes con parálisis cerebral con respecto a la etiología y la lesión cerebral de base. *Rev Neurol* 2006; 43: 526-30
229. Labate A, Ventura P, Gambardella A, Le Piane E, Colosimo E, Leggio U, et al. Medical Intractability and Imaging: Can MRI predict the future? *Neurology* 2006;66:562–565.

230. Singhvi JP, Sawhney IM, Lal V, Pathak A, Prabhakar S. Profile of intractable epilepsy in a tertiary referral center. *Neurol India* 2000;48:351
231. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54-65
232. Ferrie CD, Agathonikou A, Panayiotopoulos CP. Electroencephalography and video-electroencephalography in the classification of childhood epilepsy syndromes. *J F Soc Med* 1998;91:251-259
233. Israel A, Papazian O, Sinisterra S. Malformaciones cerebrales en el recién nacido: holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso. *Rev. Neurol* 2003; 36: 179-84
234. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129(3):617-624
235. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Concepto y fundamentos. *Rev. Neurol*. 2007; 45: 95-109
236. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001; 108(1):129-33.
237. Francois LL, Manel V, Rousselle C, David M. Ketogenic regime as anti-epileptic treatment: its use in 29 epileptic children. *Arch Pediatr* 2003; 10(4):300-6.
238. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46(2):280-9.
239. Calaña González CE. Propuesta de una Metodología para la implantación de la dieta cetogénica en Cuba. [Tesis] IFAL. Universidad de la Habana, 2005
240. Valdivia Álvarez I, Calaña González CE. Principios bioéticos en el Proyecto de Dieta cetogénica para niños epilépticos cubanos. *Rev. Cub. Ped* 2007;79(2):0-0
241. Passaro EA. Identification of Potential Epilepsy Surgery Candidates. 2008. Disponible en: <http://www.emedicine.com/neuro/topic506.htm>

242. Rahimi SY; Park YD; Witcher MR; Lee KH; Marrufo M; Lee MR. Corpus callosotomy for treatment of pediatric epilepsy in the modern era. *Pediatr Neurosurg* 2007;43(3):202-8
243. You SJ, Lee JK, Ko TS. Epilepsy surgery in a patient with Lennox-Gastaut syndrome and cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2007;29(3):167-70.
244. Imoto H, Fujii M, Nomura S, Tanaka N, Kajiwara K, Fujisawa H et al. Surgical treatment for intractable epilepsy caused by tuberous sclerosis complex with multiple tubers: case report. *No Shinkei Geka.* 2008;36(2):155-8.
245. Sittenfel AM, Rosales B, Carazo CK; Brian GR. Epilepsia parcial continua y síndrome de Rasmussen. *Neuroeje* 2005;19(2):32-37
246. Stainman RS; Turner Z; Rubenstein JE; Kossoff EH. Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy? *Seizure* 2007;16(7):615-9



Tabla 1. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según edad al ingreso y sexo. Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez" 2002-2006

Edad al ingreso (Años)	Sexo				Totales (N=111)		IC al 95%
	Masculino (N=70)		Femenino (N=41)				
	N	%	N	%	N	%	
< 1	15	13,5	9	8,1	24	21,6	14,0 – 29,3
1 a 4	35	31,5	20	18,1	55	49,6	40,2 – 58,9
5 a 10	16	14,4	9	8,1	25	22,5	14,8 – 30,3
11 a 14	2	1,8	2	1,8	4	3,6	0,99 – 9,0
≥ 15	2	1,8	1	0,9	3	2,7	0,55 – 7,7
Totales	70	63,0	41	37,0	111	100,0	—

$$X^2 = 0,33, \text{ gl} = 4, \text{ p} = 0,99$$

Tabla 2. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según edad de inicio de las crisis y sexo. HPJMM 2002-2006

Edad de inicio de las crisis	Sexo				Totales (N=111)		IC al 95%	
	Masculino (N=70)		Femenino (N=41)					
	N	%	N	%	N	%		
< 1 año	RN	13	11,7	9	8,1	22	19,8	12,4 – 27,2
	1 a 6 meses	30	27,0	13	11,7	43	38,7	29,7 – 47,8
	7 a 11 meses	9	8,1	6	5,5	15	13,5	7,1 – 19,9
≥ 1 año	1 a 4 años	12	10,8	12	10,8	24	21,7	14,0 – 29,3
	5 a 10 años	3	2,7	1	0,9	4	3,6	0,99 – 9,0
	≥ 11 años	3	2,7	0	0,0	3	2,7	0,55 – 7,7
Totales	70	63,0	41	37,0	111	100,0	—	

$X^2 = 1,4, \text{ gl} = 3, \text{ p} = 0,71$ (Para garantizar la validez de este procedimiento, se realizó el análisis previa unión de las tres últimas filas.)

Tabla 3. Distribución de pacientes con Epilepsia de Difícil Control según procedencia geográfica. HPJMM 2002-2006

Procedencia	N	%	IC al 95%
Municipio Marianao	7	6,3	2,5 – 12,6
Municipio La Lisa	6	5,5	2,0 – 11,4
Municipio Playa	1	0,9	0,018 – 4,9
Otros municipios Ciudad Habana	22	19,8	12,4 – 27,2
Provincia Habana	21	18,9	11,6 – 26,2
Otras provincias	54	48,6	39,4 – 57,9
Totales	111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a cada sitio de procedencia.

Tabla 4. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según tipo de epilepsia. HPJMM 2002-2006

Tipo de Epilepsia		N	%	IC al 95%
Focales	Focales	44	39,7	30,5 – 48,7
Generalizadas	Focales con espasmos	21	18,9	11,6 – 26,2
	Síndrome de West	26	23,4	15,5 – 31,3
	Síndrome de Lennox –Gastaut	15	13,5	7,1 – 19,9
	Otras generalizadas	5	4,5	1,4 – 10,2
Totales		111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a cada tipo de crisis.

**Tabla 5. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según actividad paroxística en el electroencefalograma (EEG).
HPJMM 2002-2006**

Paroxismos en el EEG		N	%	IC al 95%
Focales	Focales	59	53,2	43,9 – 62,4
	Focal – supresión de voltaje	17	15,3	8,6 – 22,0
	Multifocal	12	10,8	5,0 – 16,6
Generalizados	Hipsarritmia	19	17,1	10,1 – 24,1
	Focal – hipsarritmia	3	2,7	0,55 – 7,7
	Multifocal – hipsarritmia	1	0,9	0,018 – 4,9
Totales		111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a cada clase de paroxismos en el EEG.

**Tabla 6. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según topografía de los paroxismos en el electroencefalograma (EEG).
HPJMM 2002-2006**

Localización de paroxismos en el EEG		N	%	IC al 95%
Focales	Frontales	35	31,5	18,8 – 35,3
	Frontocentrales	12	10,8	5,0 – 16,6
	Frontotemporales	11	9,9	5,0 – 17,0
	Temporales	12	10,8	5,0 – 16,6
	Parietales	4	3,6	0,99 – 9,0
	Posterior	5	4,5	1,4 – 10,2
	Multifocal	9	8,1	3,7 – 14,8
Generalizados		23	20,7	13,2 – 28,3
Totales		111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a cada localización de paroxismos en el EEG.

Tabla 7. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según hallazgos en Tomografía Computarizada (TC). HPJMM 2002-2006

Hallazgos en la Tomografía Computarizada	N	%	IC al 95%
Atrofia localizada	21	18,9	11,6 – 26,2
Atrofia difusa	30	27,1	18,8 – 35,3
Agenesia del cuerpo caloso	4	3,6	0,99 – 9,0
Hipoplasia cerebelosa	5	4,5	1,4 – 10,2
Quiste porencefálico	5	4,5	1,4 – 10,2
Otras	5	4,5	1,4 – 10,2
Normal	19	17,1	10,1 – 24,1
No se realizó	22	19,8	11,6 – 26,2
Totales	111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a cada categoría de hallazgos en la TC.

Tabla 8. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según hallazgos por Resonancia Magnética (RM). HPJMM 2002-2006

Hallazgos por RMN	N	%	IC al 95%
Alteraciones del desarrollo cerebral	29	26,1	18,0 – 34,3
Daño hipóxico-isquémico	9	8,1	3,1 – 13,7
Tumoral ó postquirúrgico	4	3,6	0,99 – 9,0
Atrofia cortical focal	31	27,9	19,6 – 36,3
Cerebrovasculares	6	5,5	2,0 – 11,4
Normal	9	8,1	3,7 – 14,8
No se realizó	23	20,7	14,0 – 29,3
Totales	111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a las distintas variedades de hallazgos por RMN.

Tabla 9. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según alteraciones del desarrollo cerebral por Resonancia Magnética (RM). HPJMM 2002-2006

Alteraciones del desarrollo cerebral	N (N=29)	%	IC al 95%
Trastornos de la migración neuronal	4	13,8	3,8 – 31,7
Polimicrogiria	3	10,4	2,1 – 27,3
Hipoplasia hipocampal	5	17,3	5,8 – 35,8
Malformaciones de fosa posterior	7	24,2	10,3 – 43,5
Esquizencefalia	1	3,4	0,091 – 17,8
Heterotopia periventricular	1	3,4	0,091 – 17,8
Agnesia del cuerpo calloso	2	6,9	0,84 – 22,8
Mixtas ó complejas	6	20,6	7,9 – 39,7
Totales	29	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a las diversas alteraciones del desarrollo cerebral.

Tabla 10. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según diagnóstico etiológico. HPJMM 2002-2006

Diagnóstico etiológico	N	%	IC al 95%
Sintomáticas			
Neurometabólicas	2	1,8	0,21 – 6,4
Disgenesias cerebrales	33	29,8	21,2 – 38,2
Síndromes neurocutáneos	6	5,4	2,0 – 11,4
Alteraciones cromosómicas	1	0,9	0,018 – 4,9
E. hipóxico-isquémica	27	24,3	16,3 – 32,3
Tumoral ó postquirúrgica	4	3,6	0,99 – 9,0
Postinfecciosa	7	6,3	2,5 – 12,6
Probablemente sintomáticas	31	27,9	19,6 – 36,3
Totales	111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a los distintos diagnósticos etiológicos.

Tabla 11. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según terapia adjunta a las nuevas drogas antiepilépticas. HPJMM 2002-2006

Tipo de terapia adjunta	N	%	IC al 95%
Ácido valproico	36	32,5	23,7 – 41,1
Clonazepam	13	11,7	5,7 – 17,7
Clobazam	13	11,7	5,7 – 17,7
Ácido valproico – clonazepam	18	16,2	9,3 – 23,1
Ácido valproico - clobazam	14	12,6	6,4 – 18,8
Fenobarbital	3	2,7	0,55 – 7,7
Etosuximida – ácido valproico	2	1,8	0,21 – 6,4
Otros	4	3,6	0,99 – 9,0
Monoterapia	8	7,2	3,1 – 13,7
Totales	111	100,0	—

Los intervalos de confianza se refieren a los porcentajes correspondientes a los diversos tipos de terapia.

Tabla 12. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según la nueva droga utilizada para cada tipo de epilepsia. HPJMM 2002-2006

Tipo de crisis	Vigabatrina (N=38)		Lamotrigina (N=27)		Topiramato (N=28)		Gabapenti na (N=18)		Totales (N=111)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Focales	7	15,9	16	36,4	6	13,6	15	34,0	44	100,0
Focales con espasmos	9	42,8	4	19,0	5	23,8	3	14,3	21	100,0
Síndrome de West	20	76,9	1	3,8	5	19,3			26	100,0
Síndrome de Lennox Gastaut	1	6,6	5	33,3	9	60,0			15	100,0
Otras Generalizadas	1	20,0	1	20,0	3	60,0			5	100,0

Tabla 13. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según respuesta evolutiva al tratamiento. HPJMM 2002-2006

	Tiempo de tratamiento (Meses)									
	uno		tres		seis		doce		Total N -111	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Control total	26	23,4	39	35,4	52	48,2	54	54,5	54	48,6
Menor frecuencia	65	58,6	49	44,6	42	38,9	33	33,3	33	29,7
Igual	19	17,1	20	18,2	5	4,6	1	1,0	1	0,9
Cambio de droga	1	0,9	1	0,9	8	7,4	4	4,1	14	12,6
Fallecido			1	0,9			4	4,1	5	4,5
Salida					1	0,9	3	3,0	4	3,6
Totales	111	100,0	110	100,0	108	100,0	99	100,0	111	100,0

Coeficiente de correlación lineal r de Pearson = 0,93, p = 0,072 (NS) Valor promedio: 40,4

Coeficiente de correlación lineal r de Pearson = - 0,89, p = 0,11 (NS)

Tabla 14. Respuesta terapéutica al año de tratamiento según droga utilizada. HPJMM 2002-2006

Respuesta terapéutica	Droga utilizada							
	Vigabatrina N=38		Topiramato N=28		Lamotrigina N=27		Gabapentina N=18	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Control total	25	65,8	7	25,0	9	33,4	12	66,6
Menor frecuencia	8	21,1	12	42,8	11	40,7	2	11,2
Igual	1	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cambio de droga	3	7,9	5	17,9	5	18,5	2	11,2
Fallecido	1	2,6	1	3,6	2	7,4	1	5,5
Salida	0	0,0	3	10,7	0	0,0	1	5,5
Totales	38	100,0	28	100,0	27	100,0	18	100,0

$\chi^2 = 15,6$, gl = 3 , p = 0.0014 (Sig.) (Test de comparación de proporciones aplicado a los porcentajes de Control total.)

Tabla 15. Respuesta terapéutica al año de tratamiento según tipo de epilepsia. HPJMM 2002-2006

Respuesta terapéutica	Tipo de epilepsia de debut									
	Focales (N=44)		Focal-espasmos (N=21)		S. de West (N=26)		S. de Lennox Gastaut (N=15)		Otras generalizadas (N=5)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Control total	26	59,1	8	38,1	15	57,7	4	26,6	1	20,0
Menor frecuencia	9	20,4	6	28,6	9	34,6	6	40,0	3	60,0
Igual	0	0,0	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cambio de droga	6	13,6	2	9,5	2	7,7	3	20,0	1	20,0
Fallecido	2	4,6	2	9,5	0	0,0	1	6,7	0	0,0
Salida	1	2,3	2	9,5	0	0,0	1	6,7	0	0,0
Totales	44	100,0	21	100,0	26	100,0	15	100,0	5	100,0

$\chi^2 = 8,2$, gl = 4 , p = 0.083 (NS) (Test de comparación de proporciones aplicado a los porcentajes de Control total.)

Tabla 16. Distribución de pacientes con Síndrome de West según la respuesta terapéutica. HPJMM 2002-2006

Respuesta terapéutica Síndrome de West (N=26)	Tiempo de tratamiento (Meses)							
	Uno		Tres		Seis		Doce	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Control total	10	38,5	12	46,1	13	50,0	15	60,0
Menor frecuencia	12	46,1	11	42,4	11	42,4	9	36,0
Igual	4	15,4	3	11,5	1	3,8	-	-
Cambio de droga	-	-	-	-	1	3,8	1	4,0
Fallecido	-	-	-	-	-	-	-	-
Salida	-	-	-	-	-	-	-	-
Totales	26	100,0	26	100,0	26	100,0	25	100,0

Coefficiente de correlación lineal r de Pearson = 0,98, p = 0,018 (Sig.) (Variables: Porcentajes de control total, Tiempo de tratamiento)

Coefficiente de correlación lineal r de Pearson = -0,96, p = 0,035 (Sig.) (Variables: Porcentajes de menor frecuencia, Tiempo de tratamiento)

Tabla 17. Distribución de pacientes con crisis focales asociadas a espasmos epilépticos de difícil control según la respuesta terapéutica. HPJMM 2002-2006

Respuesta terapéutica Focal espasmos (N=21)	Tiempo de tratamiento (Meses)							
	Uno		Tres		Seis		Doce	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Control total	2	9,5	3	14,3	8	40,0	8	47,0
Menor frecuencia	15	71,5	13	61,9	9	45,0	6	35,3
Igual	4	19,0	4	19,0	1	5,0	1	5,9
Cambio de droga	-	-	-	-	2	10,0	-	-
Fallecido	-	-	1	4,8	-	-	-	-
Salida	-	-	-	-	-	-	2	11,8
Totales	21	100,0	21	100,0	20	100,0	17	100,0

Coefficiente de correlación lineal r de Pearson = 0,92, p = 0,075 (NS) (Variables: Porcentajes de control total, Tiempo de tratamiento) *Valor promedio: 27,7.*

Coefficiente de correlación lineal r de Pearson = -0,96, p = 0,043 (Sig.) (Variables: Porcentajes de menor frecuencia, Tiempo de tratamiento)

Tabla 18. Pacientes con epilepsia de difícil control, libres de crisis al año de tratamiento, según tipo de epilepsia y droga utilizada. HPJMM 2002-2006

Tipo de crisis	Vigabatrina (N = 38)		Lamotrigina (N = 27)		Topiramato (N = 28)		Gabapentina (N = 18)		Totales	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Focales	6/7	85,7	8/16	50,0	1/6	16,7	11/15	73,3	26/44	59,1
Focal-espasmos	4/9	44,4	0/4	0,0	2/5	40,0	1/3	33,3	7/21	33,3
Síndrome de West	14/20	70,0	0/1	0,0	1/5	20,0	-	-	15/26	57,7
Síndrome de Lennox-Gastaut	0/1	0,0	1/5	20,0	3/9	33,3	-	-	4/15	26,7
Otras Generalizadas	1/1	100,0	0/1	0,0	0/3	0,0	-	-	1/5	20,0
Totales	25/38	65,8	9/27	33,3	7/28	25,0	12/18	66,7	53/111	47,7

$X^2 = 15,6$, gl = 3 , p = 0,0014 (Sig.) (Test de comparación de proporciones para los porcentajes de Pacientes libres de crisis y droga utilizada)

$X^2 = 9,3$, gl = 4 , p = 0,055 (NS) (Test de comparación de proporciones para los porcentajes de Pacientes controlados según tipo de crisis) Valor promedio: 39,4

Tabla 19. Distribución de pacientes con epilepsia de difícil control según diagnóstico etiológico y respuesta terapéutica.

HPJMM 2002-2006

Diagnóstico etiológico	Control total		Menor frecuencia		Igual		Cambio droga		Fallecido		Salida	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Neurometabólicos (N = 2)	-	-	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesias (N = 33)	14	42,4	13	39,4	-	-	3	9,1	1	3,0	2	6,1
Hipóxicos (N = 27)	10	37,0	12	44,4	-	-	3	11,1	2	7,4	-	-
Postquirúrgicos (N = 4)	2	50,0	1	25,0	-	-	-	-	1	25,0	-	-
Postinfecciosos (N = 7)	2	28,6	2	28,6	-	-	2	28,6	1	14,3	-	-
Neurocutáneos (N = 6)	4	66,6	-	-	-	-	1	16,7	-	-	1	16,7
Cromosómicos (N = 1)	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
No precisa (N = 31)	21	67,7	3	9,7	1	3,2	5	16,1	-	-	1	3,2
Totales (Porcentajes respecto al gran total de 111 pacientes)	54	48,6	33	29,7	1	0,9	14	12,6	5	4,5	4	3,6

Cada porcentaje se calculó respecto al total de pacientes en un mismo grupo etiológico

Tabla 20. Reacciones adversas presentes durante el tratamiento con Nuevas drogas antiepilépticas en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006

Tipo de reacciones adversas	Vigabatrina (N = 38)		Topiramato (N = 18)		Lamotrigina (N = 27)		Gabapentina (N = 18)		Totales (Porcentajes respecto al gran total de 111 pacientes)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Irritabilidad	4	10,5	3	16,7	-	-	-	-	7	6,3
Insomnio	2	5,3	6	33,3	1	3,7	-	-	9	8,1
Somnolencia	3	7,9	-	-	2	7,4	2	11,1	7	6,3
Ataxia	3	7,9	-	-	1	3,7	1	5,5	5	4,5
Trastornos de conducta	1	2,6	2	11,1	-	-	-	-	3	2,7
Ganancia de peso	3	7,9	1	5,5	-	-	3	16,7	7	6,3
Pérdida de peso	-	-	3	16,7	-	-	-	-	3	2,7
Trastornos digestivos	3	7,9	3	16,7	1	3,7	-	-	7	6,3
Movimientos anormales	-	-	2	11,1	2	7,4	-	-	4	3,6
Rash cutáneo	-	-	-	-	1	3,7	-	-	1	0,9
Pérdida de apetito	-	-	8	44,4	-	-	-	-	8	7,2

Cada porcentaje se calculó respecto al total de pacientes que recibieron una misma droga.

Tabla 21. Costo promedio por tipo de NDAE en un año de tratamiento en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006

Tipo de NDAE	Número de pacientes	Costo/Día (\$ USD)	Costo/Mes (\$ USD)	Costo/Año (\$ USD)
Vigabatrina	38	70,1	2 102	25 236
Lamotrigina	27	28,99	867,1	10 404
Topiramato	28	39,4	1 182	14 184
Gabapentina	18	75,9	2 277	27 324
Totales	111	214,39	6 428,1	77 148

Tabla 22. Respuesta terapéutica a las nuevas drogas antiepilépticas. HPJMM 2002-2006

Respuesta terapéutica (N = 111)			IC al 95%
	N	%	
Éxito terapéutico	54	48,6	39,4 – 57,9
Fallo terapéutico	57	51,4	42,1 – 60,6
Menor frecuencia	33	57,8	44,1 – 70,9
Cambio de droga	14	24,5	14,1 – 37,8
Fallo terapéutico Igual	1	1,7	0,043 – 9,3
Salida	4	7,2	1,9 – 17,0
Fallecido	5	8,8	2,9 – 19,3

Tabla 23. Respuesta terapéutica según edad de inicio de las crisis.

HPJMM 2002-2006

Edad de inicio de las crisis	Respuesta terapéutica					
	Fallo (N=57)		Éxito (N=54)		Total (N=111)	
	N	%	N	%	N	%
< de 1 año	44	77,0	36	66,0	80	72,0
≥ 1 año	13	23,0	18	34,0	31	28,0
Total	57	100	54	100,0	111	100,0

Probabilidad de Fisher = 0,15 (NS)

Tabla 24. Respuesta terapéutica según tipo de Síndrome epiléptico (ILAE 1989) HPJMM 2002-2006

Tipo de crisis de debut	Respuesta terapéutica					
	Fallo (N=57)		Éxito (N=54)		Total (N=111)	
	N	%	N	%	N	%
Síndromes Focales	19	41,3	27	58,7	46	100,0
Síndrome de West	22	50,0	22	50,0	44	100,0
Síndrome Lennox-Gastaut	11	73,4*	4	26,6	15	100,0
Otros Síndromes generalizados	5	83,3*	1	16,7	6	100,0
Total	57		54		111	100,0

* $\chi^2 = 6,4$, gl = 2 , p = 0,0421 (Sig.)

(Para garantizar la validez matemática del procedimiento ji al cuadrado, se unieron las dos últimas filas)

Tabla 25. Respuesta terapéutica según etiología. HPJMM 2002-2006

Etiología	Respuesta terapéutica					
	Fallo (N=57)		Éxito (N=54)		Total (N=111)	
	N	%	N	%	N	%
Sintomáticas	47	59,0	33	41,0	80	100,0
Probablemente sintomáticas	11	35,5	20	64,5	31	100,0
Total	57	51,0	54	49,0	111	100,0

Probabilidad de Fisher = 0,023 (Sig.)

Tabla 26. Respuesta terapéutica según número de drogas tradicionales que fallaron antes de las NDAE. HPJMM 2002-2006

Número de drogas fallidas	Respuesta terapéutica					
	Fallo (N=57)		Éxito (N=54)		Total (N=111)	
	N	%	N	%	N	%
2 drogas	11	42,3	15	57,7	26	100,0
3 drogas	17	39,5	26	60,5	43	100,0
4 drogas	17	63,0	10	37,0	27	100,0
5 o más	12	80,0*	3	20,0	15	100,0
Total	57	51,0	54	49,0	111	100,0

$\chi^2 = 9,6$, gl = 3 , p = 0.022 (Sig.)

χ^2 de tendencias = 7,6, gl = 1, p = 0,0058 (Sig.)

Tabla 27. Relación de la Respuesta terapéutica según topografía de la actividad paroxística en el EEG. HPJMM 2002-2006

Topografía del trazado EEG	Respuesta terapéutica					
	Fallo (N=57)		Éxito (N=54)		Total (N=111)	
	N	%	N	%	N	%
Focal	37	49,0	39	51,0	76	100,0
multifocal	10	83,0*	2	17,0	12	100,0
generalizado	10	43,5	13	56,5	23	100,0
Total	57	51,4	54	48,6	111	100,0

Focal- Probabilidad de Fisher = 0,27 (NS)

Multifocal- Probabilidad de Fisher = 0,018 (Sig.)

Generalizado- Probabilidad de Fisher = 0,27 (NS)

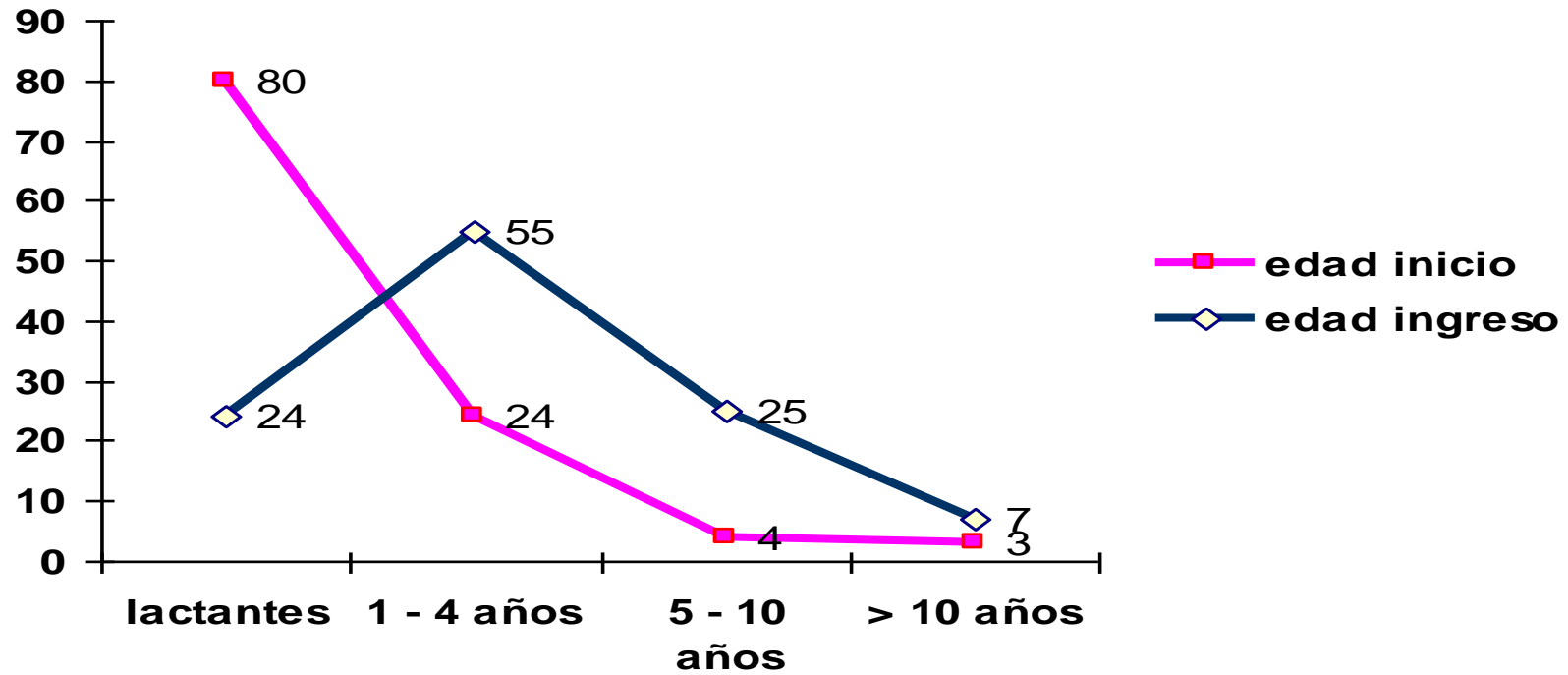
Tabla 28. Respuesta terapéutica según hallazgos en neuroimagen (TC y RM). HPJMM 2002-2006

Hallazgos en neuroimagen	Respuesta terapéutica					
	Fallo (N=57)		Éxito (N=54)		Total (N=111)	
	N	%	N	%	N	%
Con alteración estructural SNC	54	56,8	41	43,2	95	100,0
Sin alteración estructural SNC	3	23,0	10	77,0	13	100,0
Total	57	52,8	51	47,2	108	100,0

Probabilidad de Fisher = 0,022 (Sig.)

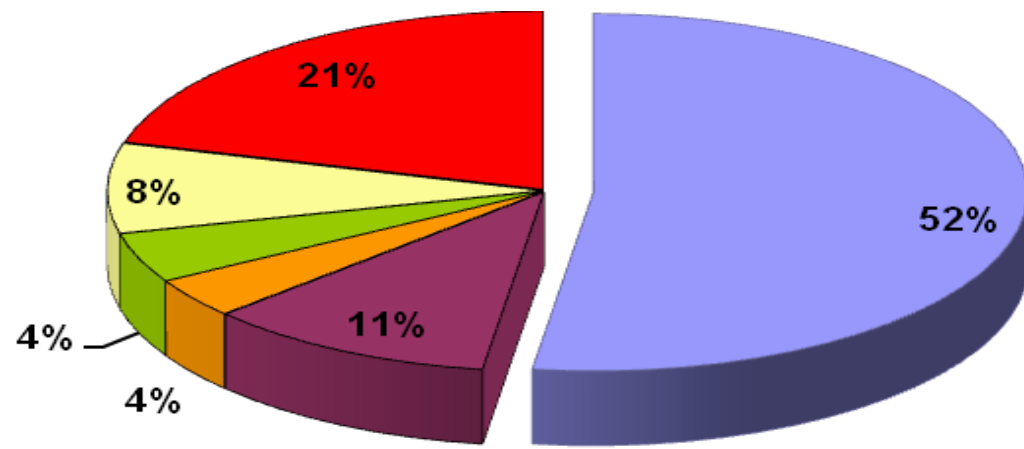
Tabla 29. Probabilidad de éxito terapéutico con NDAE (análisis multivariado)

Probabilidad de éxito terapéutico con NDAE (%)				
Síndromes epilépticos	Número de drogas tradicionales fallidas			
	2 drogas	3 drogas	4 drogas	5 o más drogas
Síndromes focales	86,9	79,8	59,7	26,9
Síndrome de West	62,4	49,6	27,0	8,4
Síndrome de Lennox- Gastaut	47,3	34,8	16,7	4,7
Otros Síndromes generalizados	24,8	16,4	6,9	1,8



Fuente: Tabla 1 y 2

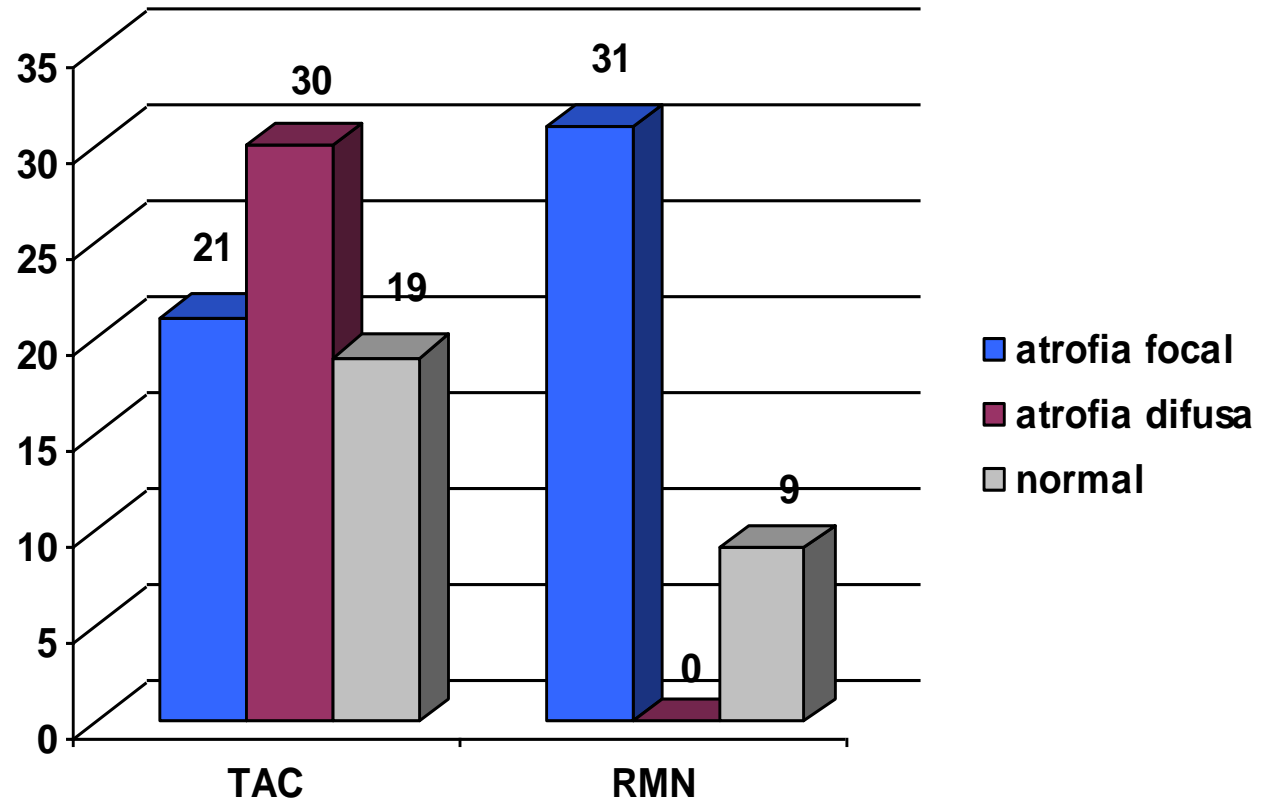
Figura 1. Distribución de niños con epilepsia de difícil control según edad de inicio de la epilepsia y edad al ingreso. HPJMM 2002-2006



■ frontal ■ temporal ■ parietal ■ posterior ■ multifocal ■ generalizado

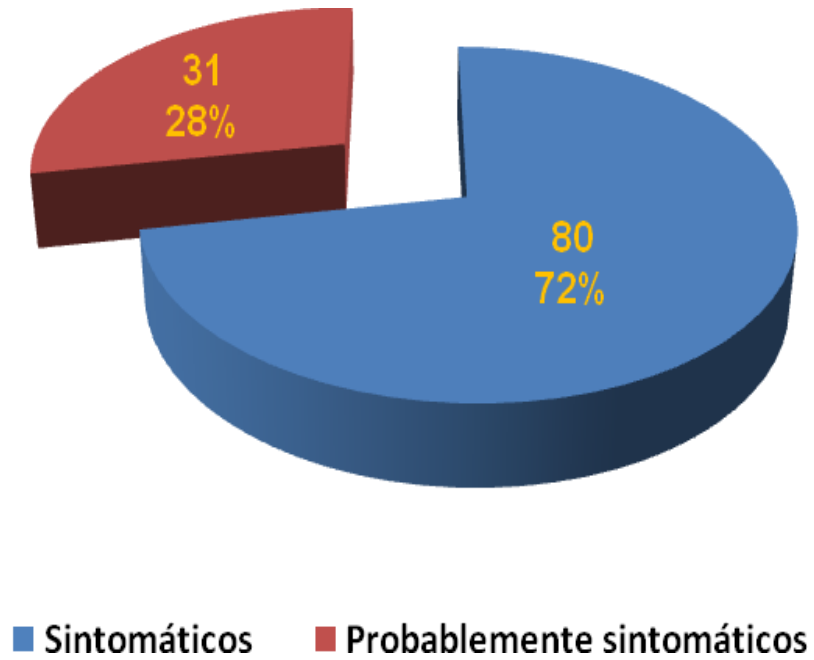
Fuente: Tabla 6

Figura 2. Topografía de los paroxismos en el electroencefalograma en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



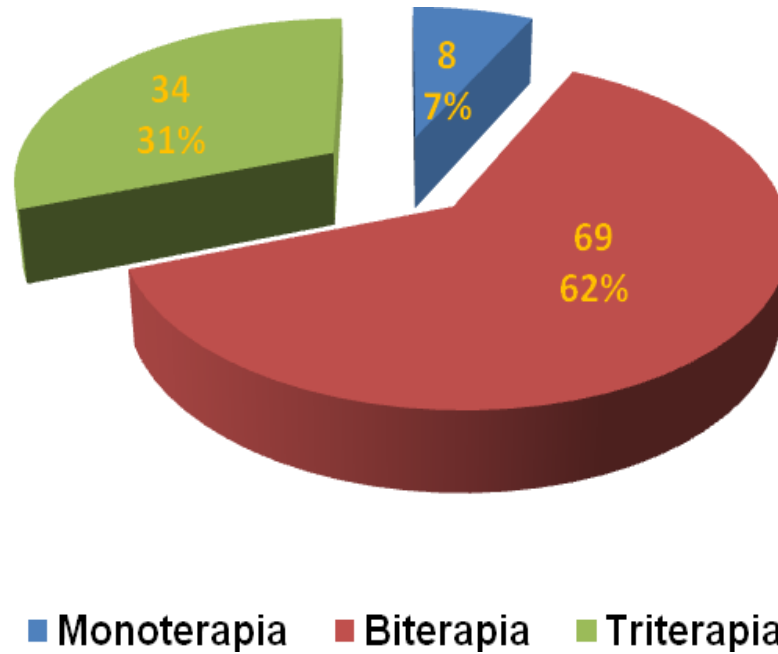
Fuente: Tablas 7 y 8

Figura 3. Comparación de hallazgos de zonas de atrofia y normalidad en los estudios de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética, en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



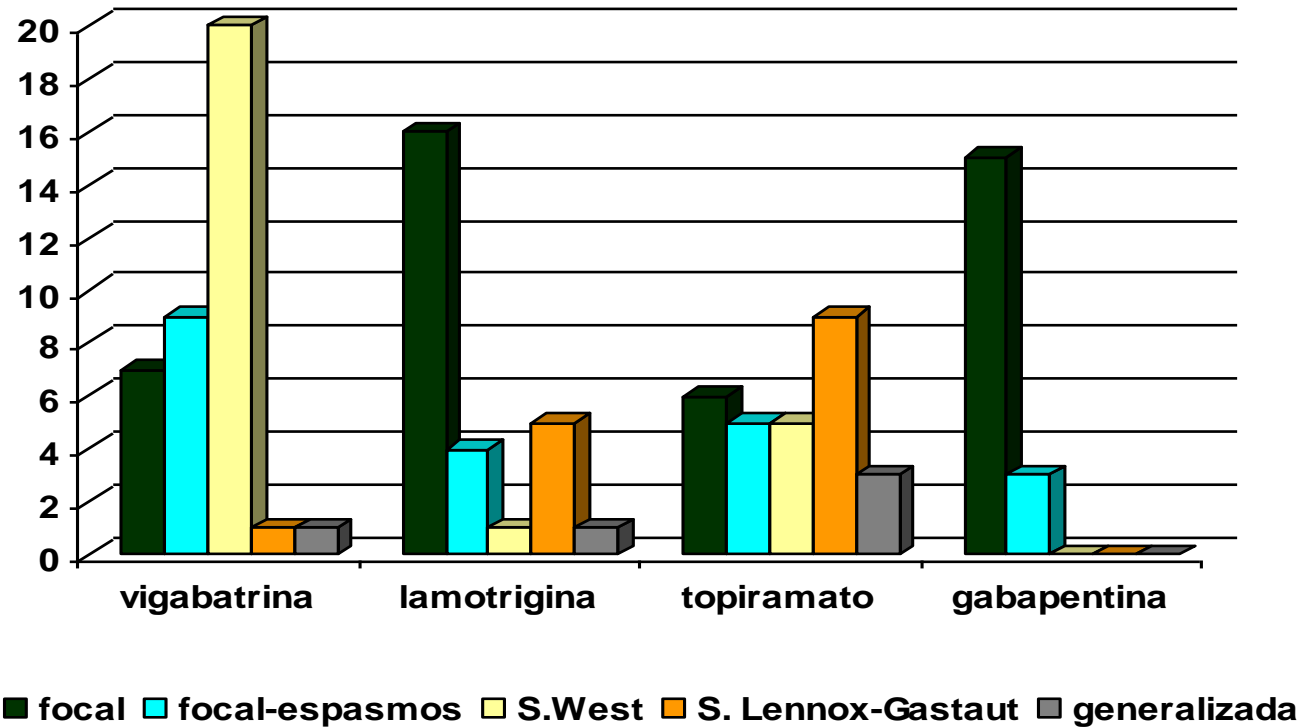
Fuente: Tabla 10

Figura 4. Diagnóstico etiológico en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



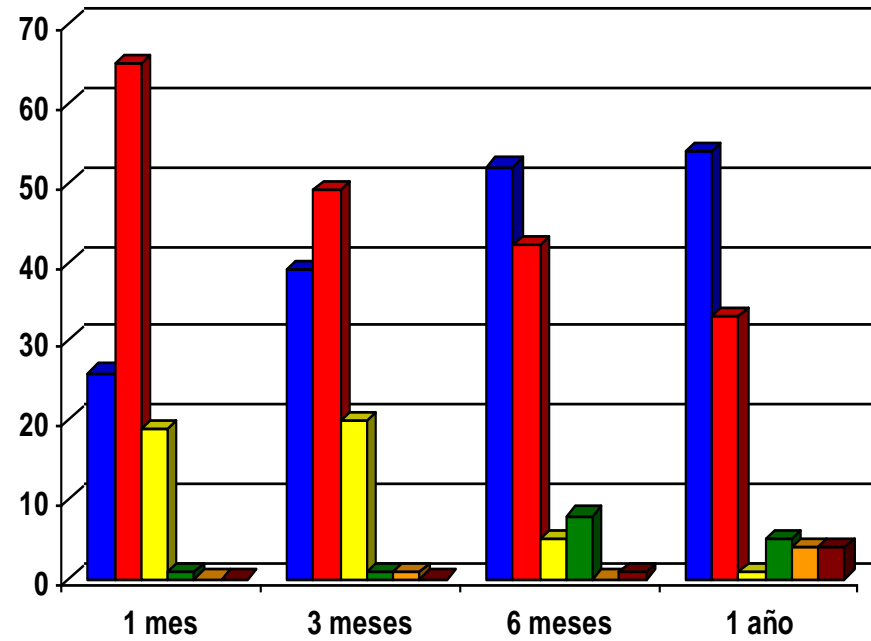
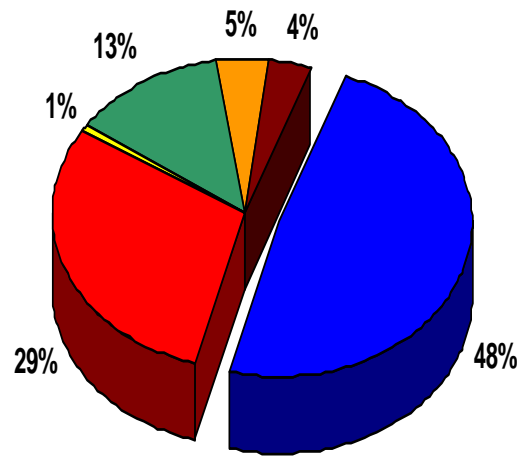
Fuente: Tabla 11

Figura 5. Terapia adjunta a las nuevas drogas, utilizada en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



Fuente: Tabla 12

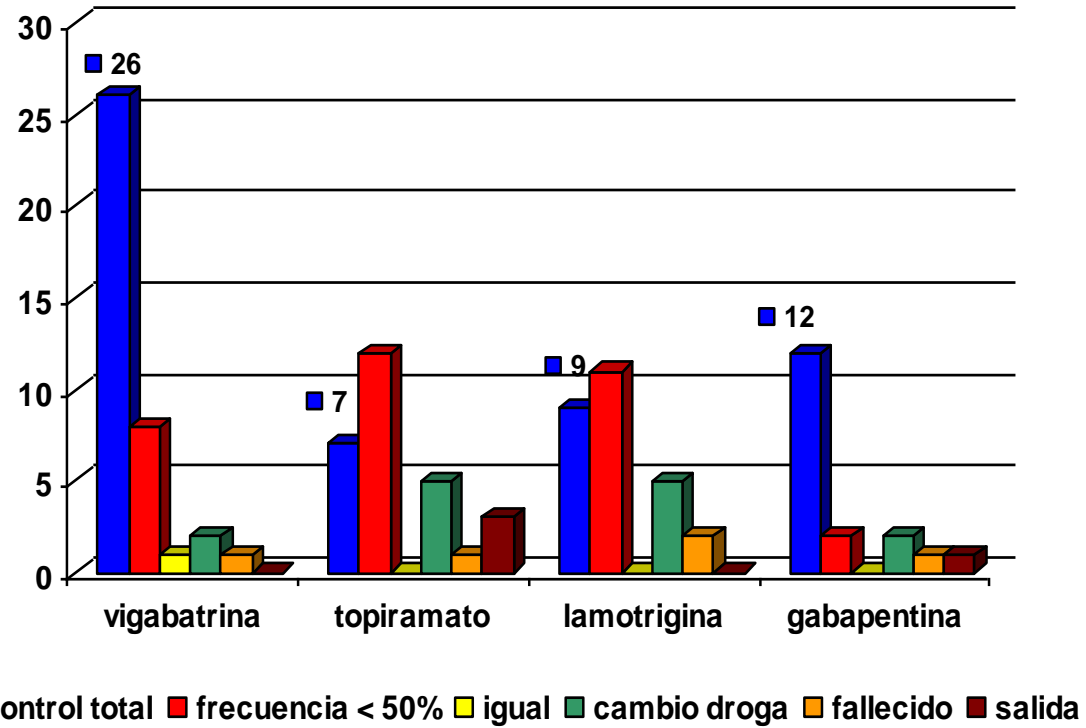
Figura 6. Indicación de nuevas drogas antiepilépticas según tipo de Epilepsia en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



■ control total ■ frecuencia < 50% ■ igual ■ cambio droga ■ fallecido ■ salida

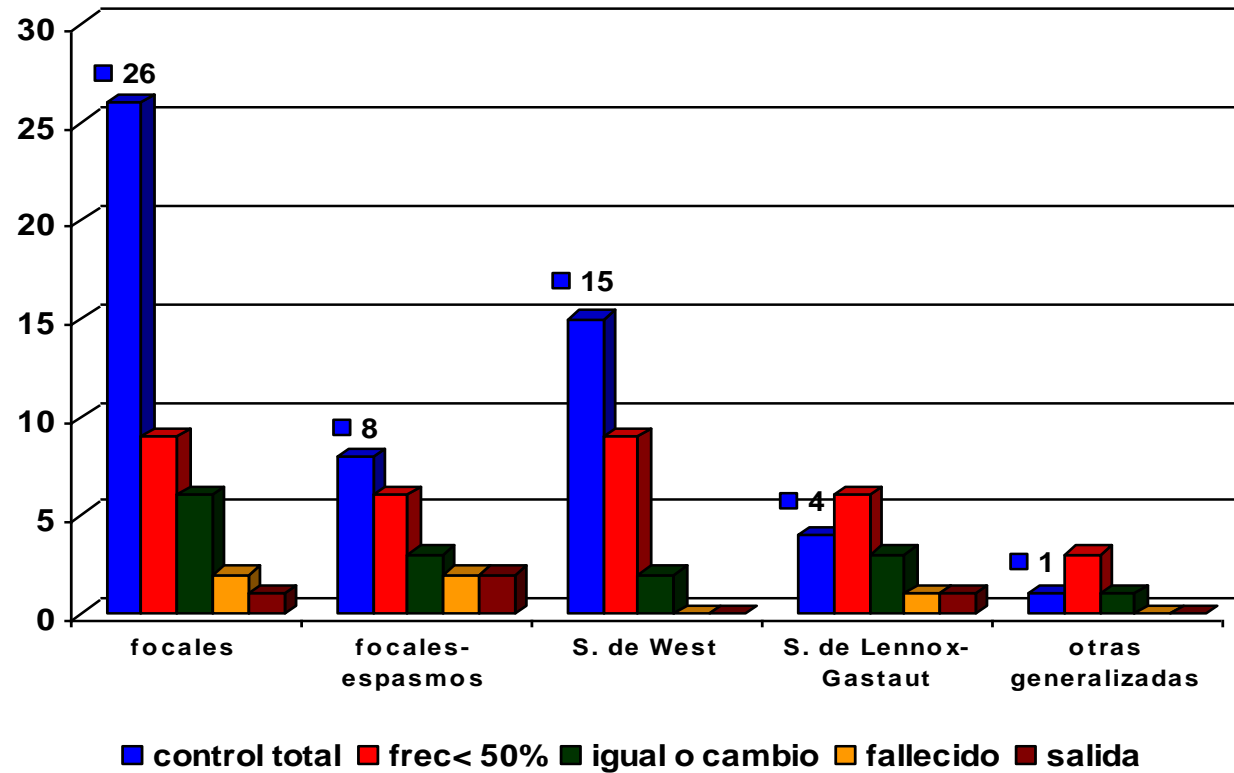
Fuente: Tabla 13

Figura 7. Respuesta terapéutica a nuevas drogas, durante la evolución y al año de tratamiento, en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



Fuente: Tabla 14

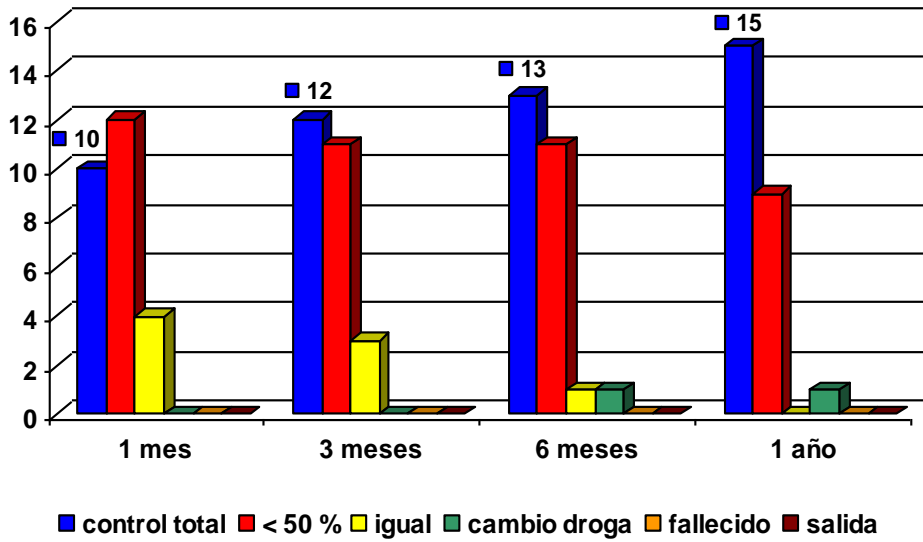
Figura 8. Respuesta terapéutica al año de tratamiento según droga utilizada en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



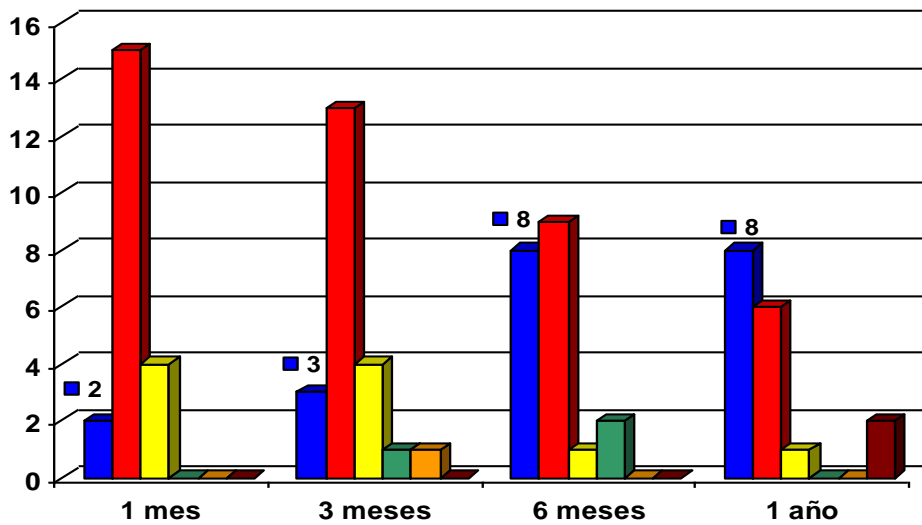
Fuente: Tabla 15

Figura 9. Respuesta terapéutica al año de tratamiento según tipo de epilepsia en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006

SÍNDROME DE WEST

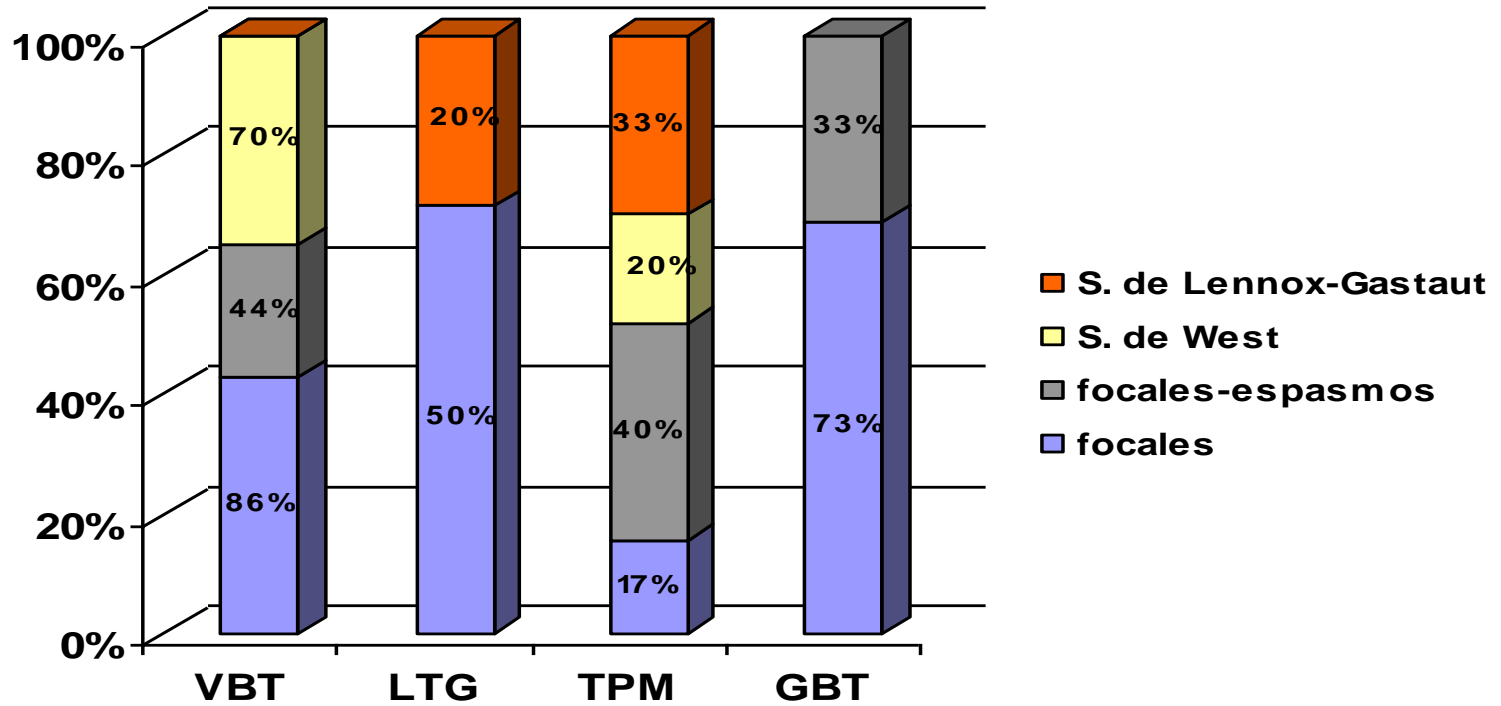


CRISIS FOCALES CON ESPASMOS



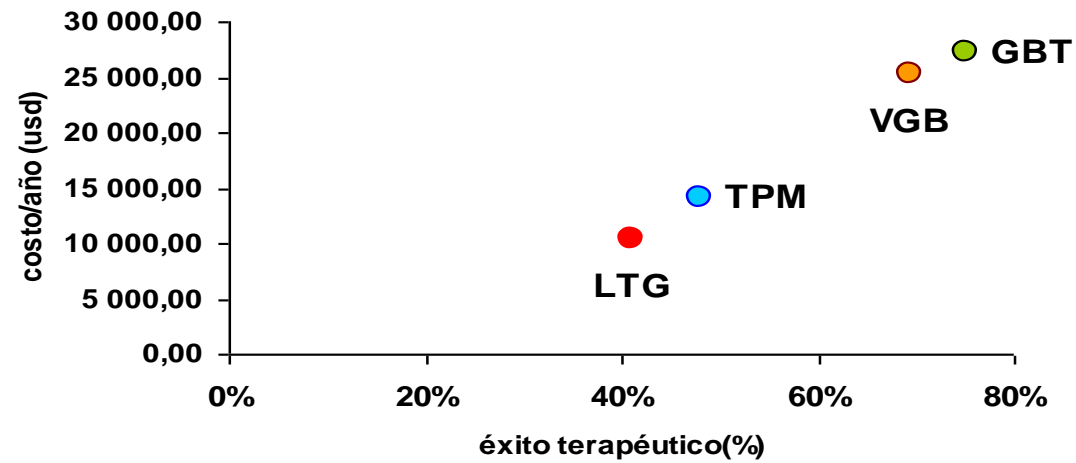
Fuente: Tablas 16 y 17

Figura 10. Evolución clínica del Síndrome de West y de los espasmos asociados a crisis focales en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



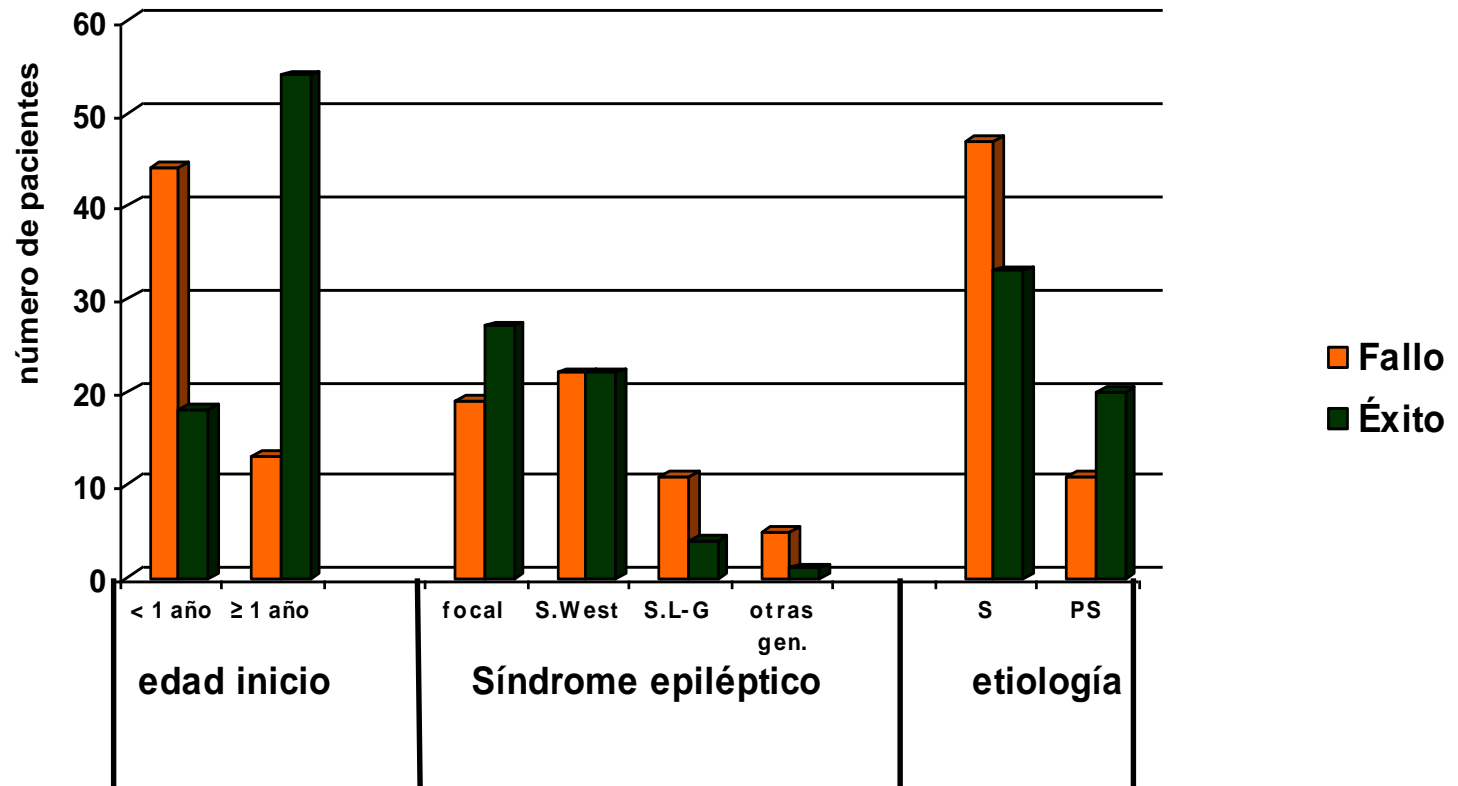
Fuente: Tabla 18

Figura 11. Porcentaje de pacientes libres de crisis al año de tratamiento según tipo de epilepsia y droga utilizada HPJMM 2002-2006



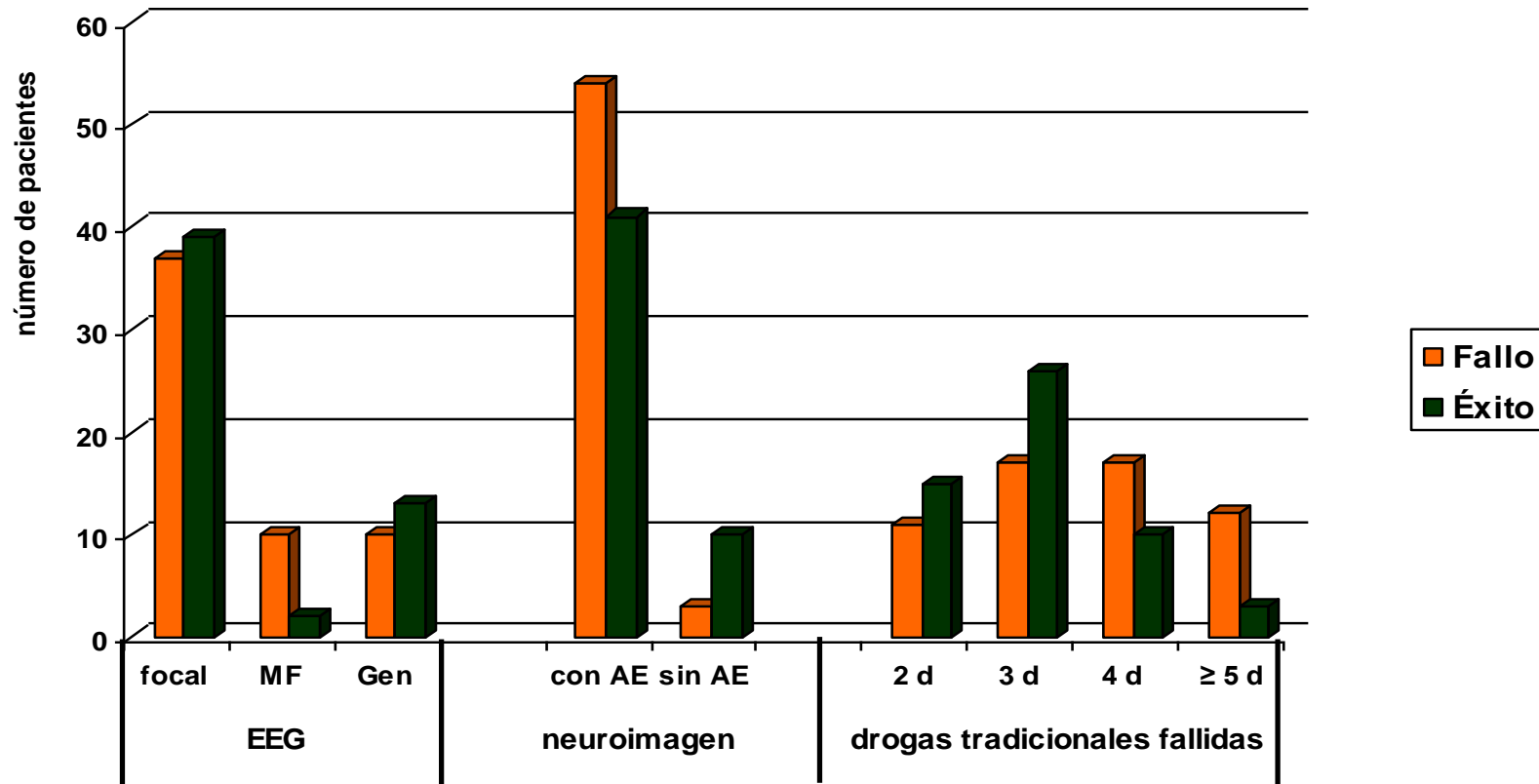
Fuente: Tablas 14 y 22

Figura 12. Relación costo- éxito terapéutico de las nuevas drogas utilizadas en pacientes con epilepsia de difícil control. HPJMM 2002-2006



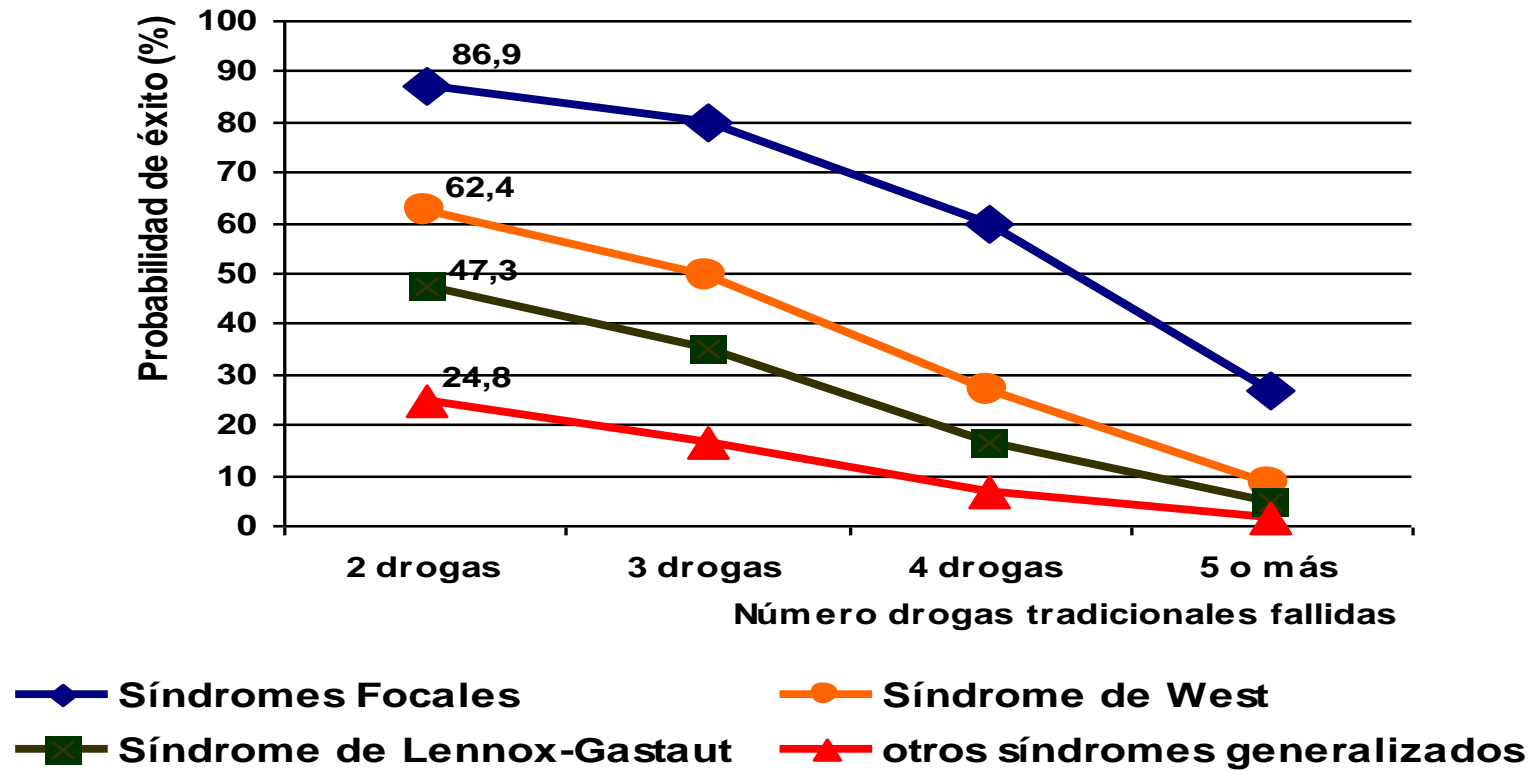
Fuente: Tablas 24,25 y 26

Figura 13. Respuesta terapéutica según edad de inicio de las crisis, tipo de Síndrome epiléptico y etiología. HPJMM 2002-2006



Fuente: Tablas 28,29 y 30

Figura 14. Respuesta terapéutica según EEG, neuroimagen y número de fallos previos con DAE tradicionales. HPJMM 2002-2006

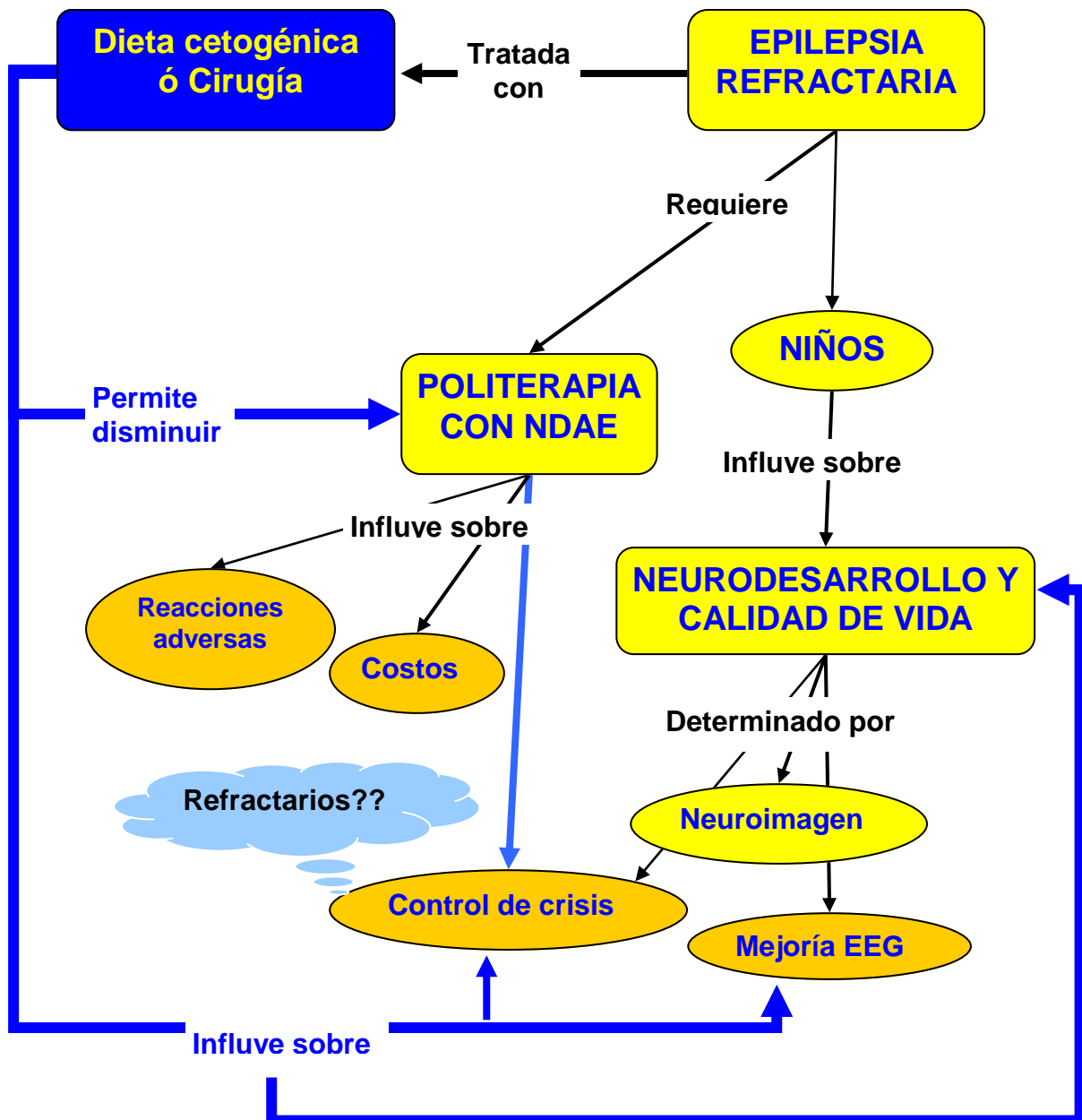


Fuente: Tabla 2

Figura 15. Probabilidad de éxito terapéutico con NDAE (análisis multivariado) HPJMM 2002-2006

Anexo 1

MAPA CONCEPTUAL



Anexo 2

**Causas modificables asociadas al difícil control en epilepsia infantil.
(Modificado de Sillampaa 1995)**

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none">- Mala clasificación de las crisis- Mala clasificación de la epilepsia- No tener en cuenta factores precipitantes- Pseudocrisis o crisis no epilépticas
Medicación	<ul style="list-style-type: none">- Droga inadecuada- Dosis inadecuada- Efecto paradójico de drogas- Tiempo insuficiente de tratamiento- Interacciones medicamentosas- Violaciones horarias de tratamiento
Otras	<ul style="list-style-type: none">- Enfermedad intercurrente- Búsqueda continua de otras opiniones- Síndrome de Munchausen por poder

Anexo 3

Operacionalización de variables

Variable	Clasificación	Definición	Operacionalización
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos en edad exacta (meses ó años) en el momento del ingreso	<ul style="list-style-type: none"> • De 0 a 11 meses • De 1 a 4 años • De 5 a 10 años • De 11-14 años • 15 o más años
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Según sexo biológico	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
Edad de inicio de la epilepsia	Cuantitativa continua	Años o meses exactos en que aparece la primera crisis epiléptica.	<ul style="list-style-type: none"> • Recién nacido (hasta 29 días) • 30 días a 6 meses • 7 a 11 meses. • 1 a 4 años • 5 a 10 años • 11 y más años
Tipo de Epilepsia	Cualitativa Nominal Politómica	Tipos clínicos presentes durante el ingreso y clasificado por especialistas en neuropediatría (idiopáticas, sintomáticas o probablemente sintomáticas)	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsias focales. • Síndrome de West • Epilepsia focal con espasmos. • Síndrome de Lennox-Gastaut. • Otras epilepsias generalizadas.
Características electroencefalográficas	Cualitativa Nominal Politómica	Según resultados del trazado electroencefalográfico para el diagnóstico de epilepsia	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de grafoelemento • Localización de paroxismos. • Frecuencia en el registro
Hallazgos en la TC y RM	Cualitativa Nominal dicotómica	Según imágenes obtenidas en la TC y la RM	<ul style="list-style-type: none"> • Estructurales: (agenesia, hipoplasia, trastorno desarrollo cortical, multiquistes, hipodensidad, tumor, postinfecciosa, vascular). • Atrofias: (difusa, focal, leucoatrofia).

			<ul style="list-style-type: none"> • Cavidades: (hidrocefalia, quistes, porencefalia). • Lesiones mixtas ó complejas
Diagnóstico etiológico	Cualitativa Nominal Politómica	Según resultado de estudios enzimáticos, cromosómicos, hematológicos, electroencefalográficos y de neuroimagen y de la historia personal.	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión estructural del SNC • Daño hipóxico isquémico • Cromosomopatía • Síndromes neurocutáneos • Enfermedad metabólica • Lesión expansiva o posquirúrgica • Postinfecciosa (prenatal o postnatal) • No se precisa etiología
Número de fallos de drogas previas	Cuantitativa continua	Número de drogas tradicionales utilizadas sin respuesta favorable antes de indicar la NDAE.	<ul style="list-style-type: none"> • 2 drogas • 3 drogas • 4 drogas • 5 o más drogas
Terapia adjunta	Cualitativa Nominal Politómica	Drogas que se mantienen durante el tratamiento con NDAE.	<ul style="list-style-type: none"> • Una droga • Más de una droga • Ninguna droga
Respuesta terapéutica	Cualitativa Nominal politómica	Se refiere a la evolución del número de crisis con relación al número inicial antes del tratamiento NDAE	<ul style="list-style-type: none"> • Control total • Reducción de crisis en más del 50% • Igual ó peor • Cambio de droga • Fallecido. • Salida
Costo de NDAE	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Costo oficial de 1 tableta de NDAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigabatrina (500mg)- 1,00 usd • Lamotrigina

			<ul style="list-style-type: none">• (100mg) 1,7 usd• Topiramato (100mg) 2,0 usd• Gabapentina (300mg) 1,0 usd
Reacciones adversas	Cualitativa Nominal dicotómica	Efectos adversos en cada momento de la evolución al tratamiento.	<ul style="list-style-type: none">• somnolencia• ataxia• insomnio• anorexia• aumento ó pérdida de peso• irritabilidad• trastornos gastrointestinales• trastornos de conducta• movimientos anormales• rash cutáneo• otras

Anexo 4

MODELO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
TRATAMIENTO CON NDAE EN LA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROL DEL
NIÑO

Orden: _____ N°

DATOS GENERALES:

1. Nombre y Apellidos:

2. HC: _____

3. Dirección Particular:

4. Teléfono de localización: _____

DATOS DE VARIABLES:

5. Edad al ingreso: _____

6. Edad al inicio de la epilepsia: _____

7. Sexo: _____

8. Procedencia:

- Municipio: _____
- Provincia: _____

7. Tipo de Epilepsia: (x)

- Focales. _____
- Focal-espasmos. _____
- Síndrome de West _____
- Síndrome de Lennox-Gastaut. _____
- Otras Generalizadas. _____
- Otras. _____

8. Paroxismos EEG al ingreso(x)

- Focal. _____
- Multifocal _____
- Hipsarritmia. _____
- Focal-supresión de voltaje. _____
- Focal-Hipsarritmia. _____
- Otros. _____

9. Topografía EEG:(x)

- Frontal: _____
- Fronto-central _____
- Fronto-temporal _____
- Temporal _____
- Posterior _____

- Multifocal_____
- Generalizado_____
- Parietal_____
- Otros_____
- No precisa._____

10. Resultado de la TC(x)

- Atrofia localizada._____
- Atrofia difusa_____
- Leucoatrofia_____
- Hipodensidades, multiquistes_____
- Lesiones vasculares_____
- Porencefalia, quistes o hidrocefalia.____-
- Agenesia cuerpo calloso._____
- Hipoplasia cerebelo._____
- Combinadas(describir)_____
- Normal_____
- No realizó_____

11. Resultado de RM:(x)

- trastorno de migración neuronal._____
- Polimicrogiria_____
- Lisencefalia_____
- Esquizencefalia_____
- Atrofia cortical difusa_____
- Atrofia cortical focal_____
- Agenesia cuerpo calloso_____
- Hipoplasia hipocampal._____
- Quistes o hidrocefalia._____
- Disgenesia combinada._____
- Normal_____
- No realizó_____
- Otras.(DESCRIBIR EN LAS MIXTAS)

12. Número de drogas previas al tratamiento: (x)

- 1 droga:_____
- 2 drogas._____
- 3 drogas_____
- 4 drogas_____
- 5 drogas_____
- 6 ó más drogas.____
- Ninguna._____
- No se precisa._____

13. Terapia adjunta: (x)

- Ácido valproico._____
- Clonacepam_____
- Clobazam_____

- Carbamazepina_____
- Barbitúricos_____
- Ethosuximida._____
- Fenitoína_____
- Otros._____

14. Diagnóstico etiológico: (x)

- Disgenesia cerebral._____
- Daño hipóxico-isquémico._____
- Enf. Neurometabólica._____
- Cromosopatía._____
- Síndrome neurocutáneo._____
- Tumoral ó posquirúrgico._____
- Enfermedad cerebrovascular._____
- Postinfecciosa_____
- No precisado._____
- Otras._____

15. Respuesta al Tratamiento: (x)

	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Control Total	_____	_____	_____	_____
Menos 50%	_____	_____	_____	_____
Igual ó peor	_____	_____	_____	_____
Cambio de droga	_____	_____	_____	_____
Fallecido	_____	_____	_____	_____
Abandono	_____	_____	_____	_____
Otras	_____	_____	_____	_____
Causas de muerte en fallecidos:	_____	_____	_____	_____
Causas de abandono del tratamiento:	_____	_____	_____	_____

Anexo 5

REACCIONES ADVERSAS A NDAE

Nº de Orden: _____

Paciente: _____
 Tiempo de evolución con tratamiento _____
 NDAE: _____ Fecha: _____

EFEECTO INDESEABLE	Presente	Resuelto si/no
Anorexia o pérdida del apetito		
Ataxia (inestabilidad en la marcha)		
Aumento de peso		
Cefalea (dolor de cabeza)		
Constipación (estreñimiento)		
Diarrea		
Disminución de peso		
Enuresis (pérdida control de micción)		
Insomnio		
Irritabilidad		
Mareos		
Movimientos anormales		
Náuseas		
Nistagmus (temblor ocular)		
Rash cutáneo (urticaria)		
Reacciones agresivas		
Somnolencia		
Temblor		
Vértigo		
Vómitos		
Otros		
Estudios evolutivos	Realizado	Resultado (+/-)
PEV al ingreso		
PEV al año		
Valoración oftalmológica (ingreso y 6 meses)		
Us. Abdominal (ingreso y 6 meses)		

Anexo 6

*Dr. Oscar Ríos López
Dir IFAL*

En relación con los productos antiepilépticos que se adquieren dirigidos a pacientes en específico: Resolución 232, los más significativos son:

<i>Producto</i>	<i>Costo</i>
<i>Lamotrigine 50 mg x 30 tab</i>	<i>26.15 usd</i>
<i>Topiramato 100 mg x 60 tab</i>	<i>121.89 usd</i>
<i>Valproato de Sodio susp 60 ml</i>	<i>6.07 usd</i>
<i>Valproato de Sodio 500 mg x 20 tab</i>	<i>4.30 usd</i>
<i>Vigabatrina 500 mg x 60 tab</i>	<i>60. 00 usd</i>
<i>Gabapentina 300 mg x 60 tab</i>	<i>60.00 usd</i>

Saludos,

*Dr. Oscar Vera Cabezas
Dir. Nac. Gap-Minsap*

Anexo 7

HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE JUAN M. MÁRQUEZ

FACULTAD FINLAY-ALBARRÁN

AVAL DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LAS INVESTIGACIONES

El Comité de Ética de las Investigaciones del Hospital Pediátrico Docente “Juan M. Márquez”, avala que la Investigación: **“EPILEPSIA INFANTIL DE DIFÍCIL CONTROL. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE “JUAN M. MÁRQUEZ” 2002-2006”** califica como Proyecto Ramal del MINSAP y tiene como Jefe de Proyecto a la Dra. Ileana Valdivia Álvarez.

Todos los pacientes incluidos en este Proyecto, fueron debidamente informados de las características, ventajas y desventajas de las nuevas drogas antiepilépticas que se indican en el mismo: vigabatrina, lamotrigina, topiramato y gabapentina.

Estas nuevas drogas se comenzaron a utilizar en nuestra Institución a partir del año 2002, y por las constantes actualizaciones sobre sus características farmacocinéticas y los reportes de reacciones adversas que se revisaron en la Literatura Científica en los 5 primeros años del Proyecto, los investigadores decidieron obtener consentimiento informado y actualizado, de forma verbal, de los padres o tutores de cada paciente, ofreciendo la flexibilidad necesaria para la participación voluntaria en la Investigación.

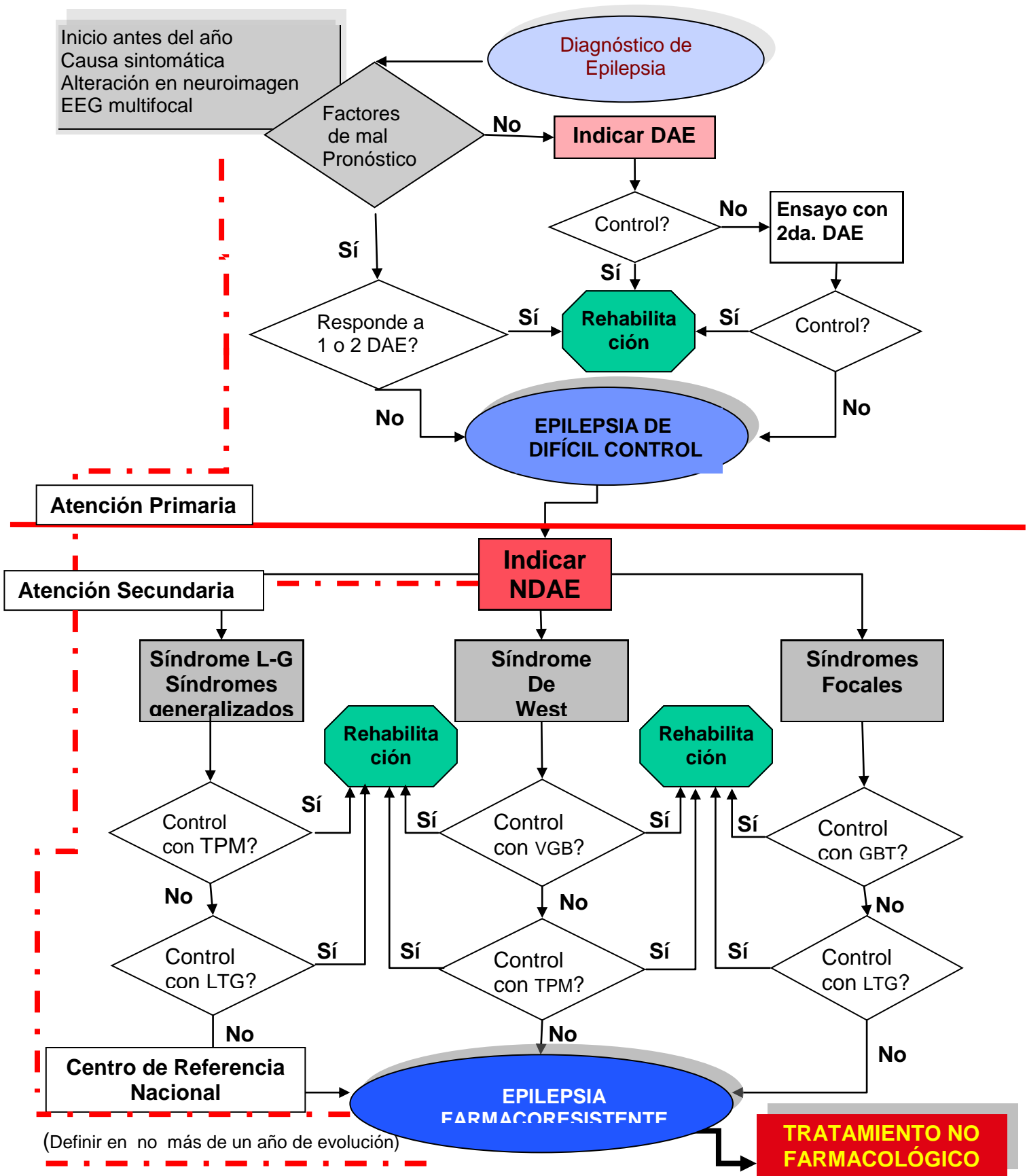
También por consideraciones éticas, se decidió no incluir grupo de estudio control y que cada paciente se considerara control de sí mismo, ya que la muestra de estudio estaba constituida por pacientes con múltiples hospitalizaciones en su mayoría, expuestos a politerapia, para los que la opción de un nuevo medicamento constituía la esperanza más cercana hacia el control de la epilepsia.

Quede para su constancia, a los 12 días del mes de diciembre de 2008.

Dr. Carlos Dotres Martínez
Presidente del Comité de Ética
de las Investigaciones HPJMM

Dra. Margarita Valdés-Dapena Vivanco
Presidenta Consejo Científico
HPJMM

Anexo 8. Diagrama de Flujo para el tratamiento de la EDC en niños



Anexo 9

PROPUESTAS PARA IMPLEMENTAR EL PROYECTO DE DIETA CETOGENICA

Se propone un Equipo Multidisciplinario de Dieta Cetogénica que incluye:

- Nutricionista ó Licenciado en Ciencias AlimenTARIas.
- Médico neurólogo ó neuropediatra.
- Psicólogo Infantil.
- Farmacéuticos.
- Neurofisiólogos.
- Personal de enfermería entrenado.
- Cocineros ó pantristas entrenados.

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.

Antes de su aplicación, es necesario realizar varias sesiones de trabajo con los familiares, con el objetivo de capacitarlos en aspectos necesarios de la DC, como son, historia y mecanismo de acción simplificado, elaboración de alimentos, recetario, complicaciones por cada etapa y manejo del niño durante las infecciones intercurrentes. Para tal efecto está en fase de publicación el libro “La dieta cetogénica: Guía para los padres”.

Entre la documentación necesaria para el inicio del proyecto, se han elaborado y propuesto los siguientes materiales:

- Listado del contenido de carbohidratos de los medicamentos de uso habitual y eventual, del Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED).
- Modelo de caracterización del paciente y la familia.
- Material de orientación a los padres sobre las fases del tratamiento.
- Información y seguimiento dietético.

- Modelo de preferencias y hábitos alimentarios de cada paciente.
- Consentimiento Informado.
- Modelo de seguimiento durante la Hospitalización y en consulta externa.
- Tabla de composición de Alimentos (modificación del Sistema Automatizado CERES).
- Árbol de decisiones en DC.

EVENTOS CIENTÍFICOS Y PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TEMA DE INVESTIGACION

1. PARTICIPACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS.

a) Eventos Científicos de Institución.

- 1) Jornada IV Aniversario Hospital Pediátrico J. M.M. (1993)**
 - Mesa Redonda. Actualización en Epilepsia
- 2) Jornada Científica Estudiantil (1993).**
 - Comportamiento clínico del Síndrome de West. (asesor).
- 3) Jornada Estudiantil Facultad Finlay – Albarrán (1995)**
 - Epilepsia y eventos paroxísticos de la infancia
- 4) Jornada X Aniversario Hospital Pediátrico J.M.M. (1999)**
 - Mesa Redonda Urgencias en Pediatría. Manejo de la convulsión aguda.
 - Conferencia en Curso Pre – Jornada: Status epiléptico.
- 5) Activo científico XII aniversario Hospital Pediátrico Juan M. Márquez. (2001).**
 - Conferencia: Nuevos fármacos antiepilépticos.
- 6) Activo Científico XII Aniversario Hospital JMM (2001).**
 - Puesta al día en Epilepsia. Mesa redonda.
- 7) Jornada XV Aniversario del HPJMM (2004).**
 - Epilepsia de difícil control en pediatría. Características clínicas e imagenológicas. Presentación electrónica
- 8) Jornada Aniversario del HPJMM (2006)**
 - Uso de nuevas drogas en pacientes con epilepsia de difícil control. Cartel.
- 9) Tutoría a trabajos de terminación de Especialidad (TTE)**
 - TTE. La Dieta cetogénica. Alternativa de vida para niños con epilepsia de difícil control. Instituto de Farmacia y Alimentos UH (2005)
 - TTE. Uso de vigabatrina en la epilepsia de difícil control en niños. ISCM-H (2006)

- TTE: Eficacia y tolerabilidad del topiramato en la epilepsia de difícil control en niños. ISCM-H (2007)
- TTE: Correlación clínico-anatómica en niños epilépticos tratados con Lamotrigina. ISCM-H (2008)
- TTE: Gabapentina en la epilepsia focal de difícil control. ISCM-H (2008)

b) Eventos Científicos Provinciales.

10) V Jornada Provincial de pediatría (1993)

- Eventos paroxísticos.

11) Taller Provincial de salud Integral en la Adolescencia. (2003).

- Eventos paroxísticos en adolescentes. Mesa redonda.

12) Fórum de Ciencia y Técnica (2005)

- Uso de nuevas drogas en la epilepsia refractaria infantil.

c) Eventos Científicos Nacionales e Internacionales

13) Congreso Pediatría (1997).

- Conferencia en Curso Pre - Congreso. Epilepsia refractaria en el niño.

14) Avances en Neurología (1998).

- Cartel: Morbilidad en el Servicio de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Juan M. Márquez.

15) II Simposio Internacional sobre técnicas de avanzada en neurofisiología clínica.(1999)

- Análisis de frecuencia del electroencefalograma en niños.

16) I Taller nacional de Intervención temprana (2000)

- Aspectos clínicos de los trastornos del desarrollo del cerebro. Mesa redonda.

17) Simposio Internacional de adolescencia (2000).

- Conferencia Pre-Simposio. Epilepsia en el adolescente.

18) Pediatría 2001. XXIV Congreso Nacional de Pediatría

- Curso precongreso: Eventos paroxísticos en la adolescencia (mesa redonda).

19) I Congreso Cubano de Salud Integral en la adolescencia y II seminario iberoamericano de salud integral en la adolescencia. (2002)

- Mesa redonda. Eventos episódicos en la adolescencia.
- Curso precongreso: Epilepsia en el adolescente.

20) XXV Congreso Nacional de Pediatría (2005)

- Dieta cetogénica y otros métodos de tratamiento de la epilepsia. Mesa redonda.
- Morbilidad neuropediátrica. Causas de una larga estadía. Cartel.
- Uso de nuevas drogas antiepilépticas. Tema libre.

21) XXIII Forum de Ciencias médicas. Matanzas.(2005)

- Nuevas drogas antiepilépticas en niños. Presentación electrónica.

22) I Jornada Nacional de Neuropediatría. (Cienfuegos, 2005)

- Curso pre- congreso: Avances en neuropediatría.
- Epilepsia de difícil control en pediatría. Uso de nuevas drogas.
- Estudio de 70 pacientes con epilepsia de difícil control.
- Abordaje del niño epiléptico (Simposio).
- Protocolos para el uso de nuevas drogas (Taller)

23). XXVI Congreso de Pediatría.(2008)

- Uso de lamotrigina en el tratamiento de la Epilepsia infantil de Difícil control.
- Síndrome de West. Aspectos terapéuticos.

2. PUBLICACIONES

1. Manual de Practica Clínica para la Atención integral de la adolescencia. MINSAP 1999.
2. Análisis de frecuencia de EEG en niños. Revista CENIC Ciencias biológicas Vol. 30 1999.
3. Discapacidad en pacientes epilépticos. Rev. habanera de Ciencias Medicas vol.3 No.9 2004.

4. Diskinesia Abdominal paroxística (belly's dancer). Presentación de caso. Revista cubana de Pediatría 2005;Vol.77 N° 3-4
5. Epilepsia de difícil control en pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas. Revista Cubana de Pediatría 2005 Vol. 77 N° 3-4
6. Libro: La Dieta cetogénica. Una guía para los padres. 2005. (en imprenta)
7. Manifestaciones neurológicas episódicas en el Servicio de neuropediatría. Revista habanera de Ciencias médicas. aprobado para publicación.
8. Alternativas terapéuticas en la epilepsia de difícil control en pediatría. Revista Cubana de Pediatría. Vol. 78 N° 6 2006
9. Dieta cetogénica. Una opción para niños cubanos. Trabajo final del Diplomado en Gestión de Información en Salud. Infomed 2005. Publicación electrónica en UVS.
10. Capítulos de Neuropediatría. Libro de texto para estudiantes de 4º año de medicina (2007).
11. Síndrome de Parry Romberg. Presentación de un caso con epilepsia y alteraciones encefálicas. Revista Cubana de Pediatría. Vol. 78 N° 1,2006
12. Aspectos bioéticos en el Proyecto de Dieta Cetogénica, para niños epilépticos cubanos. Revista Cubana de Pediatría Vol.79 N° 2 , 2007
13. Uso de Vigabatrina en la epilepsia de difícil control en niños. Revista Cubana de Pediatría. Revista Cubana de Pediatría. 2007;79(3)
14. Epilepsia de ausencias de inicio temprano. A propósito de un caso. Revista Cubana de Pediatría. 2007;79(3)
15. Relación EEG- Neuroimagen en niños con epilepsia focal de difícil control. Aprobado publicación Revista Cubana de Pediatría. Registro 67/08
16. Neuroimagen en niños con epilepsia de difícil control. Aprobado publicación Revista Cubana de Pediatría. Registro 68/08