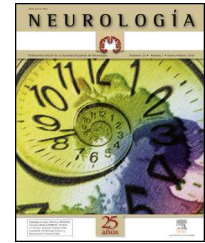




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas



F.J. López González^{a,*}, X. Rodríguez Osorio^a, A. Gil-Nagel Rein^b, M. Carreño Martínez^c, J. Serratos Fernández^d, V. Villanueva Haba^e, A.J. Donaire Pedraza^c y J.M. Mercadé Cerdá^f

^a Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^b Hospital Rúber Internacional, Madrid, España

^c Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^e Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^f Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

Recibido el 18 de marzo de 2014; aceptado el 23 de abril de 2014

Accesible en línea el 26 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Epilepsia refractaria;
Politerapia racional;
Cirugía epilepsia;
Estimulación cerebral profunda;
Estimulación vagal;
Dieta cetógena

Resumen

Introducción: La epilepsia resistente al tratamiento médico afecta a una cuarta parte de los pacientes con epilepsia. Como consecuencia de las crisis estos pacientes presentan una peor calidad de vida, por lo que es fundamental su diagnóstico para establecer posibles alternativas terapéuticas e iniciar una valoración prequirúrgica.

Desarrollo: Búsqueda de artículos en PubMed y recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC) y Sociedades Científicas más relevantes, referentes a epilepsia refractaria y al tratamiento médico y quirúrgico. Se clasifican las evidencias y recomendaciones según los criterios pronósticos del *Oxford Center for Evidence Based Medicine* (2001) y de la *European Federation of Neurological Societies* (2004) para actuaciones terapéuticas.

Conclusiones: La identificación de los pacientes con epilepsia refractaria es importante para optimizar el tratamiento farmacológico. Se recomienda el empleo de una politerapia racional de fármacos antiepilépticos, buscando combinaciones que aumenten la eficacia y minimicen los efectos adversos. Cuando no se consigue el control adecuado de las crisis es necesario realizar una valoración prequirúrgica en un centro especializado, con el fin de resear la zona epileptógena sin producir déficits al paciente en los casos en los que sea posible. En caso contrario se recurrirá a procedimientos de cirugía paliativa o sistemas de neuroestimulación (vagal, trigeminal o cerebral). Otras alternativas, como la dieta cetógena, también pueden considerarse en pacientes seleccionados.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javieritol@yahoo.com (F.J. López González).

KEYWORDS

Drug-resistant epilepsy;
Rational combination therapy;
Epilepsy surgery;
Deep brain stimulation;
Vagus nerve stimulation;
Ketogenic diet

Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives**Abstract**

Introduction: Drug-resistant epilepsy affects 25% of all epileptic patients, and quality of life decreases in these patients due to their seizures. Early detection is crucial in order to establish potential treatment alternatives and determine if the patient is a surgical candidate.

Development: PubMed search for articles, recommendations published by major medical societies, and clinical practice guidelines for drug-resistant epilepsy and its medical and surgical treatment options. Evidence and recommendations are classified according to the criteria of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2001) and the European Federation of Neurological Societies (2004) for therapeutic actions.

Conclusions: Identifying patients with drug-resistant epilepsy is important for optimising drug therapy. Experts recommend rational polytherapy with antiepileptic drugs to find more effective combinations with fewer adverse effects. When adequate seizure control is not achieved, a presurgical evaluation in an epilepsy referral centre is recommended. These evaluations explore how to resect the epileptogenic zone without causing functional deficits in cases in which this is feasible. If resective surgery is not achievable, palliative surgery or neurostimulation systems (including vagus nerve, trigeminal nerve, or deep brain stimulation) may be an option. Other treatment alternatives such as ketogenic diet may also be considered in selected patients.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La identificación de los pacientes con epilepsia refractaria es fundamental para optimizar el tratamiento farmacológico, iniciar el proceso de evaluación para determinar si son buenos candidatos quirúrgicos y, según cada caso, propiciar la cirugía u otras alternativas no farmacológicas.

Los pasos metodológicos que se han seguido para la elaboración de este capítulo de la Guía Oficial de Práctica Clínica en Epilepsia están descritos en el primero de los artículos de esta Guía, publicados en *Neurología*. Así mismo, para la clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación se han mantenido las directrices de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas del 2004 para las actuaciones terapéuticas y la versión modificada de la *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (2001) para los estudios sobre pronóstico.

Epilepsia refractaria

La *International League Against Epilepsy* (ILAE) define la epilepsia refractaria como «aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilepticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis»¹. Se considera ausencia mantenida de crisis un periodo de un año o, en caso de crisis muy esporádicas, un periodo de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos. La epilepsia refractaria afecta aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes con epilepsia². Como consecuencia del mal control de las crisis estos pacientes tienen aumentado el riesgo de muerte prematura, traumatismos y/o alteraciones psicosociales, así como una calidad de vida reducida. Aunque la epilepsia refractaria pudiera remitir temporalmente (4% al año en adultos, con un porcentaje mayor en los niños), la

reaparición de las crisis epilépticas (CE) es frecuente. Por tanto, la identificación de pacientes con epilepsia refractaria es fundamental para facilitar el inicio de la evaluación prequirúrgica y establecer posibles alternativas terapéuticas en unidades o centros especializados.

Factores pronósticos para el desarrollo de una epilepsia refractaria

Existen una serie de factores de riesgo asociados a un mal pronóstico de la epilepsia que varían ligeramente según la edad:

- En niños (estudio prospectivo)³: edad menor de un año, epilepsia sintomática, retraso mental o global del desarrollo, neuroimagen patológica o una frecuencia alta de crisis previa al diagnóstico de epilepsia refractaria (*nivel de evidencia [NE] II*).
- En niños (estudio prospectivo)⁴: crisis semanales durante el primer año de tratamiento, crisis semanales previamente al inicio del tratamiento o epilepsia sintomática remota (*NE I*).
- En adolescentes⁵: epilepsia focal, retraso mental o alteraciones psiquiátricas (*NE II*).
- En adultos (prospectivo)⁶: epilepsia focal sintomática, crisis con afectación de la consciencia precoz, múltiples tipos de crisis, crisis tónico-acinéticas o anomalías en el electroencefalograma (EEG) (*NE IV*).

Causas de error en el diagnóstico de una epilepsia refractaria

La evaluación de pacientes con epilepsia refractaria en un centro especializado permitirá excluir causas de pseudofarmacorresistencia (hasta el 25% de los pacientes remitidos a un centro especializado no tienen epilepsia y los diagnósticos más habituales en estos casos son síncope, pseudocrisis

Tabla 1 Fármacos antiepilépticos que inducen un aumento de la frecuencia de crisis o agravan un determinado tipo de epilepsia

Tipo de crisis/síndrome	CBZ	OXC	PHT	PGB	LTG	VPA	GBP	VGB	TGB	BZD
Ausencias	↑↑↑	↑	↑↑↑			↑	↑	↑↑	↑	
Mioclónías	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑		↑	↑	↑	
Epilepsia mioclónica juvenil	↑↑	↑	↑↑		↑					
S. Lennox-Gastaut	↑↑	↑	↑↑		↑		↑	↑↑		↑↑
Epilepsia rolándica	↑↑				↑	↑				
S. Dravet	↑				↑↑			↑		
S. Landau-Kleffner	↑		↑							
Punta-onda continua durante el sueño	↑		↑							

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; TGB: tiagabina; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico.

No se dispone de información suficiente de los últimos FAE: lacosamida (LCM), eslicarbazepina (ESL), retigabina (RTG), perampanel (PER). Potencial para el agravamiento: ↑limitado; ↑↑moderado; ↑↑↑ significativo.

o trastornos del sueño)⁷. La realización de la monitorización vídeo-electroencefalográfica resulta fundamental en la caracterización de los episodios. Es necesario optimizar el tratamiento médico, ya que existen FAE eficaces para determinados tipos de CE que pueden agravar otros (tabla 1). Hay que asesorar al paciente sobre factores que puedan dificultar el control de las CE, como el incumplimiento terapéutico, la privación de sueño, enfermedades intercurrentes, alcohol, cambios hormonales o interacciones farmacológicas^{8,9}.

Optimización del tratamiento farmacológico

Se recomienda en los pacientes con epilepsia refractaria una politerapia racional buscando las combinaciones de FAE que aumenten la eficacia (efecto supraditivo) y minimicen los efectos adversos (efecto infraditivo)¹⁰ (tabla 2):

- Combinar FAE con diferentes mecanismos de acción y con un espectro de acción complementario para tratar de cubrir todos los tipos de CE del paciente¹¹⁻¹⁵.

Tabla 2 Asociaciones de fármacos antiepilépticos (FAE)

	Tipo de epilepsia
<i>Asociaciones de FAE potencialmente útiles</i>	
VPA+ESM	Ausencias infantiles
VPA+LTG	Epilepsia con ausencias
	Epilepsia mioclónica juvenil
	Epilepsia focal
LCM + FAE no bloqueantes canales Na	Epilepsia focal
CBZ/OXC/ESL + VPA	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2 ^a g
CBZ/OXC/PHT/ESL+GBP/LEV/PGB/LCM/ZNS	Epilepsia focal
LTG/VPA + GBP/LEV/PGB/TPM/ZNS/LCM	Epilepsia focal
	Síndrome de Lennox-Gastaut
CBZ/PHT+TGB/TPM	Epilepsia focal
<i>Asociaciones de FAE que se deben vigilar</i>	
PB/PRM + CBZ/PHT/VPA	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2 ^a g
CBZ/OXC/PHT + LTG	Epilepsia focal
PHT + VPA	Epilepsia focal
CBZ/PHT + TGB/TPM	Epilepsia focal
<i>Asociaciones de FAE no recomendables</i>	
PB/PRM + CZP/CLB	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2 ^a g
PB/PRM + LTG/TGB/TPM	Epilepsia focal
CBZ + PHT	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2 ^a g
OXC + ESL	Epilepsia focal 2 ^a g

CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ESM: etosuximida; LEV: levetiracetam; PB: fenobarbital; PRM: primidona; TPM: topiramato; ZNS: zonisamida.

Recomendaciones en epilepsia refractaria (ER)	Grados de Recomendación
En todo paciente con supuesta ER se debe descartar un error diagnóstico o un tratamiento inadecuado.	C
A los pacientes con sospecha de ER se les debe remitir a una unidad médico-quirúrgica de epilepsia para una valoración adecuada.	Ge-sen
La monitorización video-EEG (MVEEG) es la prueba básica y generalmente definitiva para diferenciar las CE de otros episodios paroxísticos no epilépticos, que debe realizarse a todo paciente con sospecha de ER.	C
A todo paciente con ER, sin otras alternativas terapéuticas no farmacológicas, debe ofertársele otros FAE indicados no ensayados.	C
Al asociar un FAE, debe tenerse en cuenta el tipo de CE y síndrome epiléptico, las características del paciente y las de los FAE que se han de combinar (TABLA II).	C

Figura 1 Recomendaciones en epilepsia refractaria.

- Evitar FAE con un perfil de toxicidad superponible y ajustar dosis según las características del paciente (edad, género, condición física y comorbilidad).
- Considerar que emplear más de 2 FAE suele asociar más efectos adversos que una mejoría real en el control de CE (sobre todo en ancianos o en pacientes polimedcados).
- Individualizar el tratamiento al tipo de CE, de epilepsia y hasta del síndrome epiléptico en función de la etiología o incluso el gen (evitar FAE que bloqueen los canales de sodio en pacientes con mutaciones en el canal de sodio SCN1A en el síndrome de Dravet).

Número de fármacos antiepilépticos a probar en una epilepsia refractaria no quirúrgica

La mayoría de autores aconsejan probar todos los nuevos FAE que se vayan comercializando siempre que no obtenemos el control de la epilepsia refractaria y que estén indicados para el tipo de CE o de epilepsia del paciente¹⁶. Una revisión sistematizada y un metaanálisis sobre la eficacia de todos los nuevos FAE en terapia añadida en epilepsia refractaria determinan el control absoluto de las CE en un 6% y una reducción de la frecuencia crítica en un 21% de los pacientes¹⁷ (NE I). Estudios poblacionales de pacientes con epilepsia refractaria han alcanzado remisiones prolongadas con sucesivos cambios de medicación (8-28%)^{18,19} (NE III).

En la figura 1 se indican las recomendaciones de consenso entre los autores de la Guía en epilepsia refractaria.

Cirugía de la epilepsia

Es la cirugía que tiene como objetivo la eliminación o disminución de las CE mediante la resección de la zona epileptógena sin producir déficits al paciente (cirugía resectiva). Alrededor del 5% de los pacientes podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico²⁰. En el caso de que este no sea posible se recurrirá a procedimientos de desconexión o a sistemas de estimulación vagal o cerebral^{21,22}.

Las *indicaciones* para cirugía incluyen:

1. Pacientes con epilepsia refractaria con crisis que interfieran en la vida diaria. En el caso de niños se valorará especialmente la existencia de efectos secundarios de los FAE²³.
2. El tiempo de evolución de la epilepsia será de al menos 2 años, salvo en el caso de crisis que puedan amenazar la vida o en niños.
3. Epilepsias tratables quirúrgicamente: «síndromes remediabiles quirúrgicamente» (mal control con fármacos y buenos resultados con cirugía), o cuando la cirugía puede mejorar la epilepsia con secuelas aceptables considerando la situación basal y la gravedad de las crisis²⁴.

Como *contraindicaciones* absolutas o relativas:

- Edad: no constituye una contraindicación absoluta. Hay que valorar la relación beneficio/riesgo en pacientes de edad avanzada.

- Causa de la epilepsia: se excluyen de cirugía si la etiología es una enfermedad neurológica progresiva, excepto en el caso de la encefalitis de Rasmussen.
- Enfermedades médicas concomitantes: no si comprometen el pronóstico vital o funcional.
- Enfermedades psiquiátricas concomitantes: contraindican la cirugía si pueden comprometer el resultado quirúrgico o el seguimiento posterior.
- CI inferior a 70: constituye un factor de peor pronóstico pero no una contraindicación.

Selección del candidato quirúrgico

La cirugía de la epilepsia actual requiere de un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, de su colaboración en una misma unidad, y de los medios tecnológicos necesarios²⁵. Este equipo estará constituido por epileptólogos, neurólogos y/o neuropediatras, neurocirujanos, especialistas en neuroimagen estructural y funcional, neuropsicólogos, psiquiatras y personal de enfermería con formación específica en epilepsia o técnicos en EEG. La evaluación prequirúrgica de los pacientes comprenderá estudios encaminados a identificar la localización y la extensión del zona epileptógena y a valorar el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas, cognitivas y estado emocional del paciente²⁶. Inicialmente se realizarán una serie de estudios complementarios asociados a la evaluación clínica que incluyen vídeo-EEG, RM cerebral con protocolo de epilepsia, estudios neuropsicológicos y evaluación psiquiátrica. En determinados casos serán necesarios otros más específicos, como la RM funcional, el test de Wada, el SPECT ictal, técnicas de SISCO, PET, magnetoencefalografía, electrocorticografía o electrodos semiinvasivos o invasivos²⁷. Estos estudios estarán encaminados a identificar la localización y extensión de la zona epileptógena y a valorar el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas, cognitivas y estado emocional del paciente. Es aconsejable que la decisión final del tratamiento quirúrgico se tome en una sesión multidisciplinar con todos los miembros del equipo.

Epilepsias tratables mediante cirugía

Epilepsias tratables mediante técnicas resectivas

- *Epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo*. Se suele realizar una amigdalohipocampectomía acompañada de una lobectomía temporal anterior, y con ella 2/3 de los pacientes quedan habitualmente libres de CE. La cirugía y el tratamiento posterior con FAE ofrecen mejores resultados de control de crisis que el tratamiento médico^{28,29} (NE I). Se ha observado en un ensayo clínico aleatorizado que la resección completa del hipocampo podría asociarse a una mejor respuesta en el control de CE sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico posquirúrgico³⁰ (NE II). La resección o no del girus temporal superior no supone una diferencia en el resultado de la cirugía ni en la nominación³¹ (NE II). Generalmente los pacientes con esclerosis del hipocampo son remitidos tarde para valoración quirúrgica, a pesar de que la cirugía precoz

es más eficaz que los FAE comparado con el tratamiento médico^{32,33} (NE II).

- *Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita*. La intervención indicada es la lesionectomía. La zona epileptógena se sitúa en la proximidad inmediata a la lesión estructural y la RM suele ser suficiente para guiar la cirugía. A veces son necesarios estudios invasivos para definir los límites de la zona epileptógena. Los resultados de libertad de crisis en series lesionales temporales son similares a los de la epilepsia temporal medial por esclerosis del hipocampo y ligeramente inferiores en las lesionectomías extratemporales³⁴. Recientemente la ILAE ha establecido nuevas recomendaciones de cirugía en el caso de CE secundarias a cavernomas³⁵.
- *Síndromes de epilepsia hemisféricos*. Destacan la hemimegalencefalia, el síndrome de Sturge-Weber, el síndrome de Rasmussen y otras epilepsias catastróficas unilaterales. La técnica quirúrgica empleada es la hemisferectomía funcional o hemisferotomía. Hasta un 60-80% de los pacientes quedan sin CE³⁶ (NE III). Se realizan en pacientes con hemiparesia preexistente y sin función útil de la mano contralateral al hemisferio afectado.
- *Otros síndromes tratables quirúrgicamente con peores resultados: epilepsias neocorticales sin lesión única circunscrita*. La cirugía consiste en la resección de la zona neocortical identificada como el área de inicio de las CE. Incluye a pacientes con patología dual, lesiones mal circunscritas e incluso pacientes sin lesión en las pruebas de neuroimagen. En la epilepsia no lesional la cirugía se basa en el resultado de las pruebas funcionales (EEG, SPECT y PET) como guía para colocar los electrodos intracraneales. Si la epilepsia es temporal, los pacientes libres de CE pueden alcanzar el 60%, reduciéndose al 35% si el origen es extratemporal³⁷⁻³⁹ (NE IV).

Tabla 3 Resultados de la cirugía de la epilepsia. Pacientes libres de crisis

Procedimiento	Pacientes libres de CE
Síndromes tratables quirúrgicamente	
<i>Epilepsia temporal medial (amigdalohipocampectomía sin/con lobectomía temporal anterior)</i>	70-80%
<i>Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita (lesionectomías):</i>	
Temporales	70-80%
Extratemporales	60-70%
Otros síndromes tratables quirúrgicamente con peores resultados	
<i>Epilepsias neocorticales con lesión única no circunscrita:</i>	
Temporal	66%
Frontal	27-34%
Parietal	46%
Occipital	46%
<i>Epilepsia no lesional:</i>	
Temporal	60%
Extratemporal	35%

En la [tabla 3](#) se recogen los datos de pronóstico de los distintos procedimientos quirúrgicos.

Cirugía paliativa

Incluye procedimientos encaminados a buscar una reducción de las CE que conlleve una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

- *Resecciones subpiales múltiples.* Hoy en día únicamente se reserva para áreas elocuentes en entidades como el síndrome de Landau-Kleffner. Hasta el 55% de pacientes permanecen libres de CE, con un 4% de déficits permanentes²⁶.
- *Callosotomía.* Sección parcial o total del cuerpo calloso. Se emplea sobre todo para las crisis atónicas, con una mejoría hasta en el 70% de los pacientes intervenidos⁴⁰.

Técnicas no resectivas

- *Radiocirugía gamma.* Consiste en la destrucción diferida de un pequeño volumen de tejido cerebral, aplicando una dosis alta de radiación (partículas gamma emitidas por cobalto radiactivo), de forma estereotáctica, en una única sesión, con una irradiación mínima en la zona circundante. Se utiliza en casos seleccionados de epilepsia

temporal medial, hamartomas hipotalámicos y cavernomas, entre otros.

- *Estimulación cerebral profunda.* Se basa en el posible papel regulador de las estructuras subcorticales en la génesis y transmisión de las CE. Se han empleado dianas como el cerebelo, núcleos talámicos y subtalámicos, caudado, núcleo hipotalámico y sustancia negra. El estudio SANTE, con estimulación bilateral del núcleo anterior del tálamo, muestra tras un seguimiento de 2 años una disminución de la frecuencia de CE del 56% y una reducción del 50% en el 54% de los pacientes⁴¹ (NE II).
- *Estimulación del nervio vago.* Consiste en la estimulación periódica del nervio vago mediante la colocación de unos electrodos bipolares helicoidales alrededor del nervio en su porción cervical que se conectan a través de un cable con un generador localizado en la pared torácica. Consigue reducir la frecuencia de las CE en pacientes con epilepsia refractaria no candidatos a cirugía resectiva⁴²⁻⁴⁴. Un metaanálisis reciente donde se revisan todos los estudios publicados en la literatura con niveles de evidencia I, II y III, que incluye a 3.321 pacientes, encuentran una media de reducción de CE del 44,6% tras un seguimiento medio de 10 meses. La mejoría en la frecuencia de crisis fue significativa a partir del primer año tras la cirugía

Recomendaciones en cirugía de epilepsia	Grados de Recomendación
En epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente, la cirugía de la epilepsia ha demostrado ser más eficaz que continuar con el tratamiento médico en cuanto a pacientes libres de CE y calidad de vida.	A
La resección completa del hipocampo se asocia a un mejor resultado que la resección parcial en el control de las CE, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico postquirúrgico.	B
Es recomendable la cirugía de la epilepsia para los candidatos idóneos en localizaciones de origen diferentes del lóbulo temporal.	Ge-sen
La hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes se indica en los síndromes convulsivos hemisféricos unilaterales refractarios a los FAE.	C
El marcapasos vagal es una alternativa terapéutica eficaz en niños y adultos con ER no subsidiaria de cirugía resectiva.	A
La estimulación bilateral del núcleo anterior del tálamo podría ser una alternativa terapéutica en pacientes con ER no candidatos a cirugía resectiva.	B

Figura 2 Recomendaciones en cirugía de epilepsia.

(51% si > 1 año, $p < 0,001$). El 50,6% de los pacientes tuvieron una reducción de CE > 50% (clases I-III de Engel), con un 4,6% de los pacientes libres de CE⁴⁵ (NE I). En el grupo de niños menores de 6 años la reducción de CE es mayor (62,0%). En 93 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut la reducción de CE fue del 47,8%⁴⁵. Su eficacia y su tolerabilidad también se han descrito en pacientes con otras encefalopatías epilépticas, como el síndrome de Dravet, y con síndrome mioclónico-astático⁴⁶ (NE IV). Su uso se ha ampliado más allá de su indicación inicial en epilepsias focales y también se ha utilizado en epilepsias generalizadas idiopáticas, pacientes con estados epilépticos de repetición y en ancianos⁴⁷⁻⁴⁹ (NE IV).

- **Estimulación del nervio trigémino.** Se ha aprobado recientemente en la Unión Europea como terapia asociada en epilepsia refractaria en adultos y niños mayores de 9 años. En el ECR, el 40,5% de los pacientes son respondedores tras un seguimiento de 18 semanas⁵⁰.

En la [figura 2](#) se indican las recomendaciones de consenso entre los autores de la Guía en cirugía de epilepsia.

Otros procedimientos no quirúrgicos

Dieta cetógena

Se basa en sustituir los hidratos de carbono de la dieta por lípidos. El metabolismo de los ácidos grasos genera cuerpos cetónicos (CC) (beta-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona en menor medida), que serán la fuente de energía para el cerebro. La dieta cetógena favorece la síntesis de glutamina (precursora del ácido gamma-aminobutírico, un neurotransmisor inhibitorio) que, al ser estructuralmente similar al GABA, tendría una acción directa antiepiléptica. Existe un efecto beneficioso en niños^{51,52}. Es el tratamiento de elección en el déficit del complejo piruvato-deshidrogenasa y en el déficit de transportador de glucosa (GLUT-1). Debe introducirse precozmente para permitir que el cerebro utilice los CC como fuente energética⁵³ (NE III). En el síndrome de Lennox-Gastaut sería especialmente eficaz para reducir las crisis mioclónicas y las atónicas, con hasta un 16% de pacientes libres de CE⁵⁴ (NE III). En adultos los datos existentes indican que su eficacia puede ser similar a la de los pacientes pediátricos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069–77.
2. Shorvon SD, Goodridge DMG. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: Contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain*. 2013;136:3497–510.
3. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: Risk for development of refractory epilepsy. *Seizure*. 2009;18:620–4.
4. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009;132:989–98.
5. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008;49:1230–8.
6. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, Casazza M, Canafoglia L, Chiesa V, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: Classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2012;53:733–40.
7. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:919–26.
8. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005;33:227–34.
9. Faught RE, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study. *Epilepsia*. 2009;50:501–9.
10. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 8):63–8.
11. Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol*. 1983;40:797–802.
12. Pisani F, Oteri G, Russo MF, di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: Evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40:1141–6.
13. Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: Results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*. 2012;23:298–304.
14. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. When and what to use? *Drugs*. 2006;66:1817–29.
15. Armijo JA, Herranz JL. Rational combination therapy in epilepsy. III. Possible associations between antiepileptic drugs. *Rev Neurol*. 2007;45:236–44.
16. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy-practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2014;55:3–8.
17. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010;51:7–26.
18. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: An extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:810–3.
19. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62:375–81.
20. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124:1683–700.
21. Binnie CD, Polkey CE. International League Against Epilepsy. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended standards. *Epilepsia*. 2000;41:1346–9.
22. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery — European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol*. 2000;7:119–22.
23. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, et al., International League Against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and

- evaluation of children for epilepsy surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47:952–9.
24. Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in respective epilepsy surgery: An update. *Neurosurg Rev*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-014-0527-9>.
 25. Gummit RJ, Walczak TS, National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia*. 2001;42:804–14.
 26. Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Guías clínicas para la cirugía de la epilepsia y de los trastornos del movimiento. *Neurocirugía (Astur)*. 2009;20:329–34.
 27. Guerrini R, Scerrati M, Rubboli G, Esposito V, Colicchio G, Cossu M, et al. Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 7):35–48.
 28. Engel Jr J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;60:538–47.
 29. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311–8.
 30. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: A randomized prospective study. *Neurosurgery*. 1995;37:982–90.
 31. Hermann B, Davies K, Foley K, Bell B. Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: A randomized prospective clinical trial. *Epilepsia*. 1999;40:1070–6.
 32. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al., for the early randomized surgical epilepsy trial (ERSET) study group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. A randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922–30.
 33. Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: A decision analysis. *JAMA*. 2008;300:2497–505.
 34. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, et al. Epilepsy surgery in France. *Neurochirurgie*. 2008;54:453–65.
 35. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management — Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013;54:2025–35.
 36. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: Comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg*. 2004;100:125–41.
 37. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128:1188–98.
 38. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Matt Stead S, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009;50:2053–60.
 39. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD, So E, Britton JW, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg*. 2009;110:1147–52.
 40. Stigsdotter-Broman L, Olsson I, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Long-term follow-up after callosotomy — A prospective, population based, observational study. *Epilepsia*. 2014;55:316–21.
 41. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al., and the SANTE study group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:899–908.
 42. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al., First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia*. 1994;35:616–26.
 43. Handforth A, deGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51:48–55.
 44. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81:1453–9.
 45. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011;115:1248–55.
 46. Cersósimo RO, Bartuluchi M, de los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: Effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:787–92.
 47. Kostov H, Larsson PG, Roste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand*. 2007;115(Suppl 187):55–8.
 48. Sierra-Marcos A, Maestro I, Rodríguez-Osorio X, Miró J, Donaire A, Aparicio J, et al. Successful outcome of episodes of status epilepticus after vagus nerve stimulation: A multicenter study. *Eur J Neurol*. 2012;19:1219–23.
 49. Gallo BV. Epilepsy, surgery, and the elderly. *Epilepsy Res*. 2006;68(Suppl 1):S83–6.
 50. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013;80:786–91.
 51. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001903.
 52. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500–6.
 53. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*. 2009;50:304–17.
 54. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective review of one institution' experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:464–8.