

## PROBLEMAS EN EL MANEJO DE LAS EPILEPSIAS INTRATABLES \*

Por F. RAUL JERI \*\*

### RESUMEN

*Ciertas formas de epilepsia infantil son muy rebeldes al tratamiento. A ese respecto se presentan tres observaciones clínicas de síndrome de West, epilepsia mioclónica progresiva y síndrome de Lennox-Gastaut. En el Perú las epilepsias intratables más frecuentes en los adultos son causadas por lesiones del lóbulo temporal o por afecciones tóxicas, parasitarias o post-infecciosas del encefalo. En relación a dichas patologías se presentan tres casos de epilepsia asociados a equinococosis, cisticercosis e intoxicación cocaínica. La muerte súbita puede sobrevenir en cualquiera de estos pacientes, como se demuestra en una joven mujer que padecía accesos de gran mal y crisis parciales complejas. Se revisan las técnicas preventivas recomendadas actualmente para evitar éstas complicaciones en el tratamiento de las epilepsias.*

### SUMMARY

*Some forms of childhood epilepsy are very difficult to treat, as exemplified by cases of West syndrome, progressive myoclonic epilepsy and Lennox Gastaut syndrome. In Perú the commoner intractable epilepsies in adults are caused by temporal lobe lesions or by toxic, parasitical or post-infectious diseases. Three cases associated with echinococcosis, cysticercosis and cocaine intoxication are described. Sudden death may occur in many convulsive disorders as shown by a young woman who suffered from tonic-clonic and complex partial seizures. Current techniques are reviewed to prevent these complications in epileptic patients.*

**PALABRAS-CLAVE:** Epilepsia intratable. Epilepsia en adultos, Perú. Epilepsia infantil.

**KEY WORDS:** Epilepsy, Intractable. Adult epilepsy in Peru. Epilepsy, childhood.

\* Trabajo presentado al V Congreso Peruano de EEG y Neurofisiología Clínica, Lima, octubre de 1987.

\*\* Servicio de Neurología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Apartado 5281, Lima-100.

En un número considerable de pacientes epilépticos resulta muy difícil conseguir el simple objetivo de reducir las crisis convulsivas a niveles aceptables. Por tanto cabe preguntarse ¿cómo es posible que una enfermedad que se consideró controlada sucesivamente por los bromuros, el fenobarbital, la fenitoina y el valproato, siga desafiando los afanes terapéuticos de médicos generales y especialistas, hasta el punto de calificar a muchos de estos casos como intratables?.

Tal vez algunas investigaciones recientes nos ayuden a comprender como se originan éstos resistentes procesos. SUORVON (1) distingue tres periodos en la epilepsia generalizada. El primero es después del primer ataque: hasta el cinco por ciento de la población general tendrá un acceso no febril en algún momento de sus vidas. Un segundo ataque ocurrirá en el 50% de estos individuos pocos meses después de la crisis inicial. En esta primera etapa la mayor parte de enfermos será diagnosticado como epilépticos e iniciarán un tratamiento. En la segunda etapa, dentro de los pocos años siguientes, alrededor del 70% de los pacientes sufrirán un número pequeño de ataques, usualmente dentro de un período relativamente corto de tiempo y luego entrarán en remisión, la cual es generalmente permanente. Sin embargo, en alrededor del 30% de los pacientes, la enfermedad evoluciona y no ocurre una rápida remisión. Este es el grupo de casos crónicos potenciales. La enfermedad por tanto ha remitido o se ha establecido (epilepsia crónica). En aquellos con ataques repetidos la adecuada manipulación del tratamiento puede quizás lograr que un 30% eventualmente entren en una prolongada remisión, pero cuanto más tiempo permanece activa la epilepsia, menos probable es la recuperación.

Es así como dentro de un período relativamente corto de tiempo se identifica definitivamente a la población con epilepsia crónica. El pronóstico dependerá además del tipo de ataque, particularmente la variedad del acceso inicial. Con el tratamiento moderno la mayor parte de pacientes entran en rápida remisión, la cual con frecuencia es permanente.

ELWES y colaboradores (2) demostraron que los accesos parciales, la historia familiar de epilepsia, la alta frecuencia de ataques tónico-clónicos antes de comenzar el tratamiento o las desventajas neurológicas, sociales o psiquiátricas, indicaban un pronóstico más sombrío. Cuanto más tiempo continuaban los ataques después del comienzo del tratamiento, era menos probable conseguir el control. Estos autores consideraron además que si ocurrían dos o más accesos a pesar de la óptima concentración anticonvulsivante, debía admitirse el fracaso terapéutico con una sola droga.

Cuando menos parte de esta evolución podría explicarse por las observaciones de HUGHES (3) quien estudió 1645 trazados electroencefalográficos de epilépticos y los siguió examinando periódicamente por 15 a 40 años. El paroxismo más común, antes de cualquier otro tipo, fue el foco frontal y después de afectar otros sectores, apareció el foco temporal. La mayor parte de enfermos cambiaron en 6 a 8 años y estos cambios electroencefalográficos predecían con toda precisión el tipo posterior de ataques clínicos.

La mayoría de estos pacientes mostraban entonces "spikes" temporales. La incidencia de focos bilaterales, como opuesta a focos unilaterales temporales, aumentó con la edad a una tasa de casi 1% por año. Los focos del lado derecho generalmente requerían más del doble de tiempo para manifestar bilateralidad en comparación con los focos izquierdos. Todos los cambios observados en las áreas temporales requirieron menor tiempo de desarrollo que las de las áreas parasagitales. El hallazgo más significativo de esta investigación fue que todos los tipos de paroxismos eventualmente llevaban al desarrollo de focos temporales.

Estos cambios electrofisiológicos y clínicos correspondían a veces con lesiones anatómicas, como las registradas por NÖEL y colaboradores (4) quienes observaron hemorragias agudas en la comisura anterior, amígdalas y astas de Ammon, en una paciente que murió en el 6º día de un *status epilepticus*. Sin embargo, es probable que la esclerosis ténporo-mesial, encontrada por FALCONE (5, 6), como la lesión anatómica más frecuente en casos de crisis parciales complejas, se debiera a fenómenos anóxicos durante asfixia parcial ictal.

#### *Epilepsias intratables de la niñez*

Cuando la epilepsia comienza en el primer año de vida el pronóstico puede ser muy difícil (7). En la práctica médica general comunmente se observan cuatro grupos de pacientes con accesos paroxísticos: convulsiones febriles, *status epilepticus*, epilepsias criptogenéticas y epilepsias sintomáticas. Las convulsiones febriles son accesos que duran menos de 30 minutos. En el *status epilepticus*, los accesos duran más de 30 minutos. Esta clasificación excluye los accesos neonatales, los ataques ocasionales y las crisis producidas por lesiones cerebrales traumáticas (ver tabla sobre clasificación de epilepsias).

En las convulsiones febriles numerosos investigadores han demostrado que el pronóstico es peor cuanto más precoz es el comienzo: el 25 a 40% de estos pacientes desarrollan epilepsia, en comparación con el 5% de todos los individuos de la población general que sufren un ataque convulsivo. Los factores de riesgo para desarrollar epilepsia posterior en este grupo de accesos febriles son historia familiar de epilepsia, convulsiones complejas, accesos prolongados y anomalías neurológicas pre-existentes.

En el síndrome de West puede esperarse recuperación completa sólo en el grupo criptogenético o primario, es decir en aquellos niños que estaban evolucionando normalmente antes del comienzo de los espasmos. El desarrollo intelectual normal depende en parte de una terapéutica precoz y adecuada. De todos los casos de síndrome de West se recuperan el 18%, los casos criptogenéticos el 42%, aquellos que reciben corticotropina en el primer mes después del comienzo se recuperan en una proporción del 80%. La mitad de los niños con síndrome de West exhiben secuelas neurológicas con una mortalidad de 16%. Es probable que se desarrolle epilepsia subsecuente en más del 50% de los pacientes.

## TABLA N° 1

### CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS EPILEPSIAS

- I. EPILEPSIAS PRIMARIAS GENERALIZADAS  
(determinadas genéticamente con penetrancia etaria específica).
  - A. *Epilepsias con ausencias*
    1. Ausencia clásica de la niñez con complejos difusos de 3 Hz con onda y punta.
    2. Ausencia de la epilepsia mioclónica juvenil: mirada fija, asociada a complejos difusos de 3-6 Hz con múltiples puntas-ondas, durante la adolescencia.
    3. Ausencia juvenil con ritmos de 8-12 Hz, difusos.
    4. Ausencia mioclónica con complejos de 3-6 Hz con puntas-ondas.
    5. Ausencia mioclónica: mirada fija, mioclono fragmentario, automatismos y ritmos difusos de 8-12 Hz.
  - B. *Epilepsias Mioclónicas*
    1. Epilepsia mioclónica benigna de la lactancia.
    2. Epilepsias familiares benignas del Síndrome de West.
    3. Accesos mioclónicos del comienzo de la niñez asociados a complejos de 3-6 Hz con múltiples puntas-ondas y sin retardo mental (Síndrome de Doose).
    4. Accesos mioclónicos juveniles de Janz o accesos mioclónicos de la niñez tardía y de la adolescencia con complejos de 4-6 Hz asociados a múltiples puntas-ondas (Petit mal impulsivo; Síndrome de Herpin Janz).
  - C. *Epilepsias con gran mal*
    1. Epilepsia clónico-tónico-clónica.
    2. Epilepsia tónico-clónica.
- II. EPILEPSIAS PARCIALES PRIMARIAS  
(determinadas genéticamente con penetrancia etaria específica).
  - A. *Epilepsia Rolándica* con puntas centrotemporales.
  - B. *Epilepsia Occipital benigna* con complejos occipitales de punta-onda.
- III. EPILEPSIAS SECUNDARIAS O SINTOMÁTICAS PARCIALES  
(causadas por una lesión estructural).
  - A. *Epilepsias Secundarias o sintomáticas parciales sin pérdida o sin perturbación de la conciencia.*
    1. Epilepsias sensoriomotoras.
    2. Epilepsias parciales o focales motoras
    3. Epilepsia parcial continua o Síndrome de Kojewnikow.
    4. Epilepsias occipitales.
  - B. EPILEPSIAS SECUNDARIAS O SINTOMÁTICAS PARCIALES CON PERDIDA O ALTERACIONES DE LA CONCIENCIA.
    1. Epilepsias del Lóbulo Temporal.
      - a) Epilepsia medial basal, límbica o hipocámpica.
      - b) Epilepsia amigdalóide y temporal anterior o polar.
      - c) Epilepsia temporal lateral posterior.
      - d) Epilepsia opercular o de la insula de Reil.
    2. Epilepsia del Lóbulo Frontal
      - a) Epilepsias cinguladas.
      - b) Epilepsias motoras suplementarias.
      - c) Epilepsias frontales dorsolaterales.
      - d) Epilepsias orbitofrontales y prefrontales.
    3. Epilepsias mediales occipitohipocámpicas.
- IV. EPILEPSIAS SECUNDARIAS GENERALIZADAS  
(causadas por lesión estructural).
  - A. Epilepsias Parcial Simple desarrollándose hacia epilepsia tónico-clónica (epilepsia secundaria tónico-clónica).
  - B. Espasmos infantiles (petit mal propulsivo, encefalopatía infantil mioclónica con hiparritmia, Síndrome de West).
  - C. Epilepsias mioclónico-astáticas o epilepsias atónicas (ataques de caída epilépticos, accesos tónicos del Síndrome de Lennox-Gastaut en niños con retardo mental).
  - D. Epilepsias mioclónicas progresivas en adolescentes y en adultos con demencia (epilepsias mioclónicas de Lafora, Unverricht-Lundborg-Hartnung, Ramsay Hunt o Kufs).
- V. EPILEPSIAS NO CLASIFICADAS  
(Epilepsias Criptogénicas).

*Caso N° 1 (Síndrome de West con atrofia cerebral)*

Este niño fue visto por primera vez al año y nueve meses de edad por accesos durante los cuales extendía bruscamente ambos miembros superiores. La afección comenzó un mes antes por episodios durante los cuales desviaba los ojos hacia arriba. Al principio esporádicos, estos trastornos se hicieron muy frecuentes, primero elevaba los globos oculares durante algunos segundos, después emitía un sonido gutural y luego extendía ambos brazos; a veces movía los ojos y los brazos simultáneamente. Estos disturbios eran al principio escasos pero al cabo de pocas semanas podía tener 16-18 accesos en la noche y 8-9 durante el día. Simultáneamente observaron torpeza en los movimientos y caídas frecuentes.

El embarazo fue normal. La madre fumó cigarrillos hasta el 9º mes. Parto a término mediante sección cesárea por posición podálica. Peso 2500 grs. Se ponía de pie a los 4 meses, caminaba a los 12 meses, decía palabras simples a los 7 meses, lloraba ante extraños a los 8 meses. Nunca fue capaz de caminar bien, era torpe, con tendencia a caer fácilmente. Nunca aprendió a controlar los esfínteres.

Al examen era un niño blanco, llorón, bien nutrido, no caminaba bien, presentaba espasmos de extensión de los miembros superiores, roncantes diseminados en los pulmones y secreción nasal abundante.

El EEG mostró frecuentes paroxismos de ondas agudas y lentas, de elevado voltaje, bilaterales, difusas, de corta duración. Durante una crisis de espasmo en extensión de los miembros superiores, se notaron paroxismos de ondas agudas, seguidos de desorganización completa del ritmo de fondo. La investigación de aminocidos en la sangre y en la orina fue normal.

Un pediatra recetó corticoesteroides pero el paciente no mejoró. Los espasmos aumentaron a 16-18 durante la noche y 40-50 durante el día (en las horas en que era observado, pues los dos padres trabajaban).

En estas condiciones fue referido a un neuropediatra quien prescribió clonazepam. Esta medicación produjo cambios marcados en el comportamiento, tornándose extremadamente inquieto e irritable. El médico prescribió entonces ácido valproico, con el cual mejoró el comportamiento pero no se produjo ningún cambio en relación a los accesos.

Fue sometido a una investigación tomográfica computarizada la cual reveló atrofia moderada, simétrica, de ambos hemisferios cerebrales.

Se le sometió entonces a una terapia combinada de ácido valproico, dexametasona y clonazepam. El niño desarrolló un síndrome cushinoide muy marcado pero no hubo reducción de accesos y más bien se observó deterioro intelectual. A los tres años conocía 50 palabras pero no las utilizaba. No hablaba espontáneamente, sólo se expresaba mediante gemidos. Seguía enurético y encopretico. Reflejos tendinosos vivos con signo de Babinsky bilateral.

La epilepsia de la niñez más grave e intratable es el síndrome de Lennox-Gastaut, comúnmente secuela del síndrome de West, las cifras varían pero del 14 al 55% de los enfermos con Síndrome de West evolucionan hacia el Síndrome de Lennox-Gastaut.

*Caso N° 2 (Síndrome de Lennox-Gastaut de comienzo tardío)*

Paciente de sexo femenino, raza blanca, 23 años de edad, zurda, comenzó a tener ataques a los 11 años de edad. Embarazo, parto y desarrollo psicomotor normal. Rendimiento promedio bajo en la escuela. A los 10 años 10 meses leve dificultad para mover el brazo (I). Dos meses después desarrolló mueca facial, postura distónica del brazo (I) y caída hacia atrás, con los ojos hacia arriba. El episodio duró un minuto. En ese año tuvo cinco accesos semejantes, en tres ocasiones con enuresis. Dos años después comenzó a padecer de bruscos accesos de caída, en los cuales sufrió varias heridas contusas. Recibió múltiples drogas anti-

convulsivantes sin lograrse control de los accesos. Finalmente fue internada en una institución especializada donde fue monitorizada extensamente mediante múltiples estudios de EEG y evaluaciones telemétricas, descubriéndose que padecía de tres tipos de ataques: 1) accesos atónicos breves; 2) ausencias que duraban 5-10 segundos; 3) accesos parciales caracterizados por movimientos clónicos del lado izquierdo de la cara y del miembro superior izquierdo. En el período interictal el EEG mostraba descargas de punta-onda, difusas, predominando en las regiones centrales, especialmente en el lado izquierdo. Estos hallazgos eran particularmente marcados durante los períodos de somnolencia, naturales o inducidos por medicación, y frecuentemente estaban relacionados con ataques clínicos de ausencias. Los accesos atónicos se asociaban a marcada atenuación de las frecuencias de fondo. Las crisis tenían tendencia a ocurrir en grupos, durante las cuales la telemetría exhibía 70 a 80 descargas discretas de spikes difusos. El examen psicológico reveló retardo mental moderado (Raven y Wechsler-Bellevue). El examen neurológico, el hemograma, la bioquímica de la sangre y el estudio de la tiroides fueron normales, así como la tomografía computarizada del cráneo. La tomografía con emisión de positrones no demostró anomalías focales. Fue sometida a terapia con carbamazepina 800 mgs. diarios y ácido valproico 4000 mgs. diarios. No se ha logrado controlar los diversos tipos de accesos. En el último año (1987) ha sufrido 86 lesiones traumáticas durante los accesos atónicos (algunos con heridas contusas o fracturas) a pesar de usar la terapéutica indicada y de comprobar 5.1 microgramos/ml de carbamazepina y 97 microgramos/ml de ácido valproico en la sangre.

Los factores pronósticos negativos en el síndrome de West son desarrollo anormal antes del inicio de los espasmos, comienzo antes de los tres meses, retardo mental inicial considerable, presencia de otro tipo de accesos y anomalías neurológicas pre-existentes.

El status epiléptico en los niños muestra un pico de comienzo (37%) en el primer año de vida y la mortalidad puede llegar hasta el 22%. Ha de esperarse epilepsia subsecuente, comúnmente accesos parciales, en más del 75% de los pacientes, con la posibilidad de originarse en algunos síndromes de Lennox-Gastaut. El retardo mental y las secuelas neurológicas son frecuentes. Solo debe esperarse recuperación completa, sin ataques ni secuelas neurológicas, en el 16% de los casos.

Los accesos criptogénicos pueden evolucionar mejor que los sintomáticos, los accesos generalizados mejor que los parciales. Se desarrolla epilepsia en alrededor del 70% de todos los casos y retardo mental en el 60% de los criptogénicos pero la oligofrenia es más probable en los sintomáticos. Las cifras de mortalidad son más altas en los sintomáticos con accesos parciales. El EEG generalmente no es una buena guía para el establecimiento de la evolución del caso. Las descargas de anomalía de supresión son siempre sinistras. El EEG inicial es pobre índice de pronóstico en los espasmos infantiles y en las convulsiones febriles.

Los pacientes con epilepsia mioclónica progresiva (EMP) forman un pequeño grupo, clínicamente definible, entre aquellos niños con epilepsia secundaria generalizada. Las causas más frecuentes de mioclono progresivo según BERKOVIC y colaboradores (8) son la enfermedad de Unverricht Lundborg, la enferme-

dad de cuerpos de inclusión de Lafora, las lipofuscinoses cerebrales, las sialidosis y las encefalomiopatías mitocondriales.

El alivio sintomático del mioclonos se consigue con el ácido valproico o el clonazepam. No se debe usar fenitoina en las EMP por la alta incidencia de toxicidad insidiosa. No existe terapéutica específica para las EMP salvo para aquellas formas que pertenecen a la encefalopatía que responde a la biotina (55).

### *Caso N° 3 (Epilepsia mioclónica progresiva, status epilepticus, ataxia cerebelosa)*

Este paciente fue examinado el 11.11.86 cuando tenía trece años de edad. Gestación normal, a término, parto eutócico; caminó a los dos años, desde esa edad comenzó a padecer de ataques mioclónicos, desviando bruscamente la cabeza y el tronco hacia atrás. Habló a los tres años. Un año después presentó accesos tónico-clónicos, generalizados, frecuentes, que disminuyeron con fenobarbital y ethosuximida. A pesar del moderado retardo psicomotor el paciente asistió a la escuela y estudió hasta el 2do. año de educación secundaria. Como la mejoría era escasa la familia lo llevó donde un médico naturista, quien suprimió la medicación y lo trató con dieta y baños tibios (38°C). Estuvo sometido a ese régimen durante dos años, durante ese período los accesos mioclónicos y tónico-clónicos se hicieron muy frecuentes, ocurriendo muchas veces durante el día; prácticamente dejó de alimentarse y perdió mucho peso.

Al ser examinado el paciente estaba caquéctico y en status epilepticus. Fue necesario hospitalizarlo inmediatamente y tratarlo con diazepam endovenoso y alimentación parenteral. Paulatinamente fue mejorando. Posteriormente recibió fenitoina (400 mgr. diarios). Desaparecieron las crisis de gran mal pero comenzó a presentar convulsiones mioclónicas, primero en la cabeza, luego en los miembros superiores e inferiores y posteriormente en los cuatro miembros simultáneamente. Se controlaron éstas crisis con clonazepam (2 mgr. tres veces al día y después 1 mg. cada doce horas).

El electroencefalograma mostró considerable desorganización por actividad lenta difusa y actividad paroxística, de tipo irritativo, superpuesta a la actividad de base, especialmente en las áreas temporales posteriores y más acentuada en el sector temporal posterior izquierdo.

En la tomografía axial computarizada se observaba ensanchamiento de las cisternas pedunculares y protuberanciales, moderada atrofia cortical, cerebral y cerebelosa. Paulatinamente el paciente fue mejorado del estado general por los cuidados escrupulosos de la madre. Los accesos de gran mal desaparecieron con la combinación diaria de 300 mgs. de fenitoina y 4 mgs. de clonazepam.

Fue examinado por última vez el 15.06.87. Había desarrollado nodulaciones en los bordes palpebrales. Al ser extirpados revelaron estar constituidas por material lipóidico. Caminaba lentamente, ayudado por dos personas, levantando las rodillas y dejando caer los pies pesadamente. En la estación de pie exhibía marcada tendencia a la látero y retropulsión. Estaba en mejor estado de nutrición, mucho más húcido, pero el habla era marcadamente disártrica (silábica) y la cabeza grande, tenía tendencia a caer hacia atrás. Habían cesado los ataques tónico-clónicos, estaba muy irritable y los accesos mioclónicos ocurrían cada 4 o 5 días, repitiéndose frecuentemente en esas oportunidades durante 15 minutos. Mostraba marcada lentitud de movimientos, laxitud de brazos y piernas, Babinsky inconstante, poco marcado, más fácil de obtener en el lado izquierdo. Considerable deficiencia cerebelosa en la marcha, estación de pie y en la prueba índice-nariz.

### *Factores de resistencia al tratamiento*

De lo expuesto se deduce que ante casos de epilepsia intratable es menester tener en cuenta la forma clínica de los accesos, la edad del paciente, la historia natural del caso individual, el diagnóstico de la causa del trastorno, la medicación anticonvulsivante administrada (mono o polifarmacia) y los métodos accesorios de tratamiento (psicoterapia, otros fármacos, cirugía). Los primeros tres factores han sido mencionados en párrafos anteriores. En cuanto al diagnóstico conviene ceñirse en lo posible a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud con el fin de usar un lenguaje internacionalmente comprensible (Ver tabla). Aplicando esta nosología ALVING (9) pudo identificar al 36.5% de 1506 pacientes adultos epilépticos consecutivos, de los cuales eran epilepsias primarias generalizadas 21.2%, epilepsias parciales 73.5%, parciales complejas 38.2% y mioclonos juveniles 4.1%.

Esto indica la considerable preponderancia de las formas parciales y complejas, generalmente resistentes al tratamiento. Sin embargo, KARKOWSKY (10) ha criticado a la clasificación por considerarla demasiado complicada y difícil de aplicar, favoreciendo las antiguas denominaciones de la época de PENFIELD. Si bien es cierto que la clasificación es algo compleja, es indispensable familiarizarse con ella para poder diagnosticar y tratar adecuadamente a los enfermos.

El diagnóstico etiológico se ha visto favorecido en los últimos años por progresos tecnológicos tales como el dosaje de las drogas anticonvulsivantes en la sangre y en la saliva (11), usando simultáneamente radiotelemetría (12) para el registro electroencefalográfico. En ésta forma se ha podido relacionar los niveles séricos de los agentes antiepilépticos con la máxima actividad paroxística en el EEG.

La investigación anatómica del cerebro mediante la tomografía computarizada (13-15) ha permitido revelar lesiones insospechadas en epilépticos parciales simples o complejos, ampliando así notablemente el campo terapéutico en afecciones consideradas antes como criptogenéticas. SOTELO y colaboradores (16) han demostrado la importancia de la tomografía computarizada para diagnosticar las epilepsias asociadas a la cisticercosis cerebral, ahora susceptibles de tratamiento eficaz mediante el praziquantel y los corticosteroides. Así se ha ido reduciendo cada vez más el campo de las epilepsias criptogenéticas, descubriéndose nuevas lesiones orgánicas capaces de ser modificadas mediante diversos métodos terapéuticos. Así por ejemplo SPERLING y colaboradores (17) estudiaron 35 pacientes con accesos parciales complejos en los cuales la tomografía computarizada no descubrió anormalidades focales. Los sometieron entonces a evaluación con tomografía de emisión de positrones, resonancia magnética, trazado del comienzo ictal electroencefalográfico y biopsia cerebral. Siete enfermos tenían lesiones estructurales epileptogénicas detectadas sólo mediante imágenes por resonancia nuclear magnética (esclerosis tuberosa, astrocitomas o hamartomas). Tres de estos siete pacientes fueron sometidos a investigación con emisión de po-

sitrones y utilización cerebral de glucosa (TEP), la cual resultó normal. De 18 enfermos sin esclerosis mesial temporal, lo tenían hipometabolismo en la emisión de positrones, a pesar de que todos mostraban hallazgos normales a la resonancia nuclear magnética. En conclusión este último método contribuyó a la información proporcionada por la tomografía computarizada y la resonancia nuclear magnética detectando focos epileptogénicos no escleróticos del lóbulo temporal.

### *Prevención de las epilepsias intratables*

He revisado cómo el tratamiento precoz y eficaz puede impedir el desarrollo de epilepsias crónicas incontrolables, evitándose el desarrollo de focos múltiples, focos temporales y patología esclerótica, isquémica o hemorrágica. Ahora debo mencionar la acción específica de algunos fármacos y el dilema de usar unos dos agentes medicamentosos en el caso particular.

Muchos estudios sobre el efecto anticonvulsivante de las drogas comúnmente usadas son defectuosos. No han empleado técnicas ciegas, ni terapia al azar, ni controles. La mayor parte de clínicos aceptan sin embargo que los fármacos eficaces en los accesos simples parciales, en orden decreciente de eficacia, son: la fenitoina, la carbamazepina, la primidona y el fenobarbital. En los accesos parciales complejos: carbamazepina, fenitoina, primidona fenobarbital en los accesos tónico-clónicos: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital y valproato (18). Los autores europeos se extrañan de las preferencias de los americanos por la primidona, medicamento estrecho y negativamente asociado al fenobarbital. CALLAGHAN y colaboradores (19) trataron al azar 180 pacientes, no sometidos a ninguna terapéutica anterior, con valproato, fenitoina y carbamazepina. Concluyendo que las tres drogas eran altamente eficaces en los accesos generalizados pero menos eficaces en las crisis parciales. Los resultados fueron calificados como excelentes (no accesos), buenos (reducción de más del 75% de los ataques) y pobres (disminución de menos del 50% de las crisis o ningún efecto).

DELGADO-ESCUETA y otros (20) habían encontrado que el valproato era eficaz en el gran mal, las epilepsias mioclónicas benignas juveniles y las ausencias epilépticas con accesos tónico-clónicos. En cambio las ausencias puras debían tratarse sólo con ethosuximida y las epilepsias parciales con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidona. Las epilepsias focales del lóbulo temporal anterior, sin disturbios mnésicos contralaterales, deberían ser operadas. Muchos comentaristas se extrañaron por la preferencia del valproato en los accesos generalizados tónico-clónicos. Sin embargo BURGEIS (21) ha evaluado la eficacia y toxicidad de éste producto en 118 pacientes con epilepsia primaria generalizada, el 56% habían sido tratados previamente con otros fármacos. El seguimiento promedio fue de 18 meses. Bajo monoterapia con valproato al 83% se vieron libres de ataques, el 45% en el primer mes. Se suprimieron los accesos tónico-clónicos en el 85%, las ausencias en el 82% y los ataques mioclónicos en

el 82%. El 33% mostraron efectos secundarios pero no se observó toxicidad hepática ni daño hematológico con dosis de  $19.4 \pm 6.8$  mg/kg/día y niveles séricos de  $63.8 \pm 14.6$  mg/ml. Es por tanto evidente que el valproato es la droga de elección en las epilepsias primarias generalizadas.

El tiempo no alcanzaría para revisar la farmacocinética y la farmacoterapia de los principales agentes anticonvulsivantes. Hace dos años (22) hice una presentación breve sobre éstos temas a propósito de las crisis parciales complejas. Hoy cabría solo decir que la carbamazepina puede causar bloqueos de conducción atrioventricular (23), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (24) y la posibilidad de serias reacciones hematológicas (25).

En cuanto a usar una droga, dos o varias, el consenso actual es recurrir sólo a la monoterapia. Se debe emplear un solo medicamento hasta controlar los accesos o hasta llegar al nivel sérico óptimo. Sólo entonces pensar en drogas alternas. En ésta forma se evita la innecesaria y dañina polifarmacia (26). Es indiscutible que la administración de varias drogas y la toxicidad crónica son problemas serios en la farmacoterapia de la epilepsia, reduciendo especialmente las funciones mentales en gran proporción de pacientes. En 90 pacientes tratados con varios anticonvulsivantes ALBRIGHT y BRUNI (28) lograron reducir la medicación a una droga en el 80%.

El exceso de medicación no sólo produce mayor neurotoxicidad sino que contribuye a la cronicidad y resistencia de la enfermedad epiléptica. Por otra parte ha de tenerse en cuenta ciertas interacciones. La quimioterapia antineoplásica disminuye la concentración sanguínea de la fenitoina pero no afecta a la primidona ni al fenobarbital (29). Los niveles de agentes anticonvulsivantes también pueden disminuir con la simultánea administración de antiácidos, anti-histamínicos, diazepam, etanol y clordiazepóxido. El embarazo y la menstruación asimismo reducen los niveles séricos de drogas anticonvulsivantes (30).

La cinética de las interacciones debe tomarse en cuenta cuando se introduce una droga en el tratamiento. El fenobarbital es inhibido por niveles plasmáticos terapéuticos de valproato (31) y los niveles de fenitoina decrecen después de la adición de ácido valprórico, probablemente por fijación competitiva a nivel de las proteínas séricas (32).

Definida la epilepsia intratable como enfermedad que no se controla adecuadamente con los anticonvulsivantes convencionales, usado generalmente uno, excepcionalmente dos, es conveniente insistir con la prevención de esta resistencia terapéutica. Los factores importantes de cronicidad se revelan tempranamente y consisten en accesos mixtos o parciales, hallazgos anormales en el examen neurológico o en el examen mental, bajo cociente intelectual, número considerable de convulsiones y larga duración de la enfermedad epiléptica antes de ser referida al tratamiento. Tienen menos trascendencia la edad de comienzo, las anomalías electroencefalográficas iniciales y los factores genéticos. Cuanto más tiempo dura la epilepsia es menos probable una remisión eventual (33).

*Tratamiento de la epilepsia intratable en el adulto*

Dieter SCHMIDT (34) ha tratado adultos con accesos complejos parciales que no respondían a un solo agente (fenitoina, carbamazepina, primidona o fenobarbital) con una segunda droga. La dosis se incrementaba lentamente hasta que los accesos eran controlados o se producía toxicidad clínica. La dosis de la primera droga se reducía entonces hasta resolver la toxicidad clínica antes de incorporar el segundo fármaco. La segunda droga no influyó la frecuencia de los accesos en el 40% y en el 23% aumentaron después de incorporar el segundo medicamento. En el 36% la frecuencia de ataques disminuyó, en la mitad a más del 75%. Concluyó que una segunda droga sólo puede beneficiar a uno de cada seis pacientes con accesos parciales complejos. Todavía no se ha podido establecer que pacientes mejorarán al agregar una segunda droga al tratamiento.

GLASER opinó hace algunos años (35) que la lobectomía temporal es el procedimiento neuroquirúrgico más apropiado para este tipo de epilepsia (temporo-límbica) cuando no responde a la terapéutica medicamentosa. El 50% de los pacientes operados no necesitan drogas después de la intervención. Los defectos preoperatorios registrados fueron: disturbios en la función verbal mnésica, leve disfasia, generalmente transitoria, y hemianopsia cuadrántica superior persistente. La tomografía computarizada es un detector radioneurológico adecuado para las lesiones cerebrales susceptibles de corrección quirúrgica. Del 37 al 55% de pacientes epilépticos adultos muestran anomalías en la tomografía computarizada (36).

En América Latina la tomografía computarizada es un instrumento indispensable para el diagnóstico de lesiones parasitarias, bacterianas y micóticas que pueden evolucionar hacia la epilepsia crónica y los accesos parciales complejos, mereciendo especial mención la infestación con cisticercos, tuberculomas, criptococos, toxoplasmas y equinococos encefálicos susceptibles de ser tratados con quimioterapia y métodos quirúrgicos. Asimismo la intoxicación cocaínica puede producir epilepsia.

*Caso N° 4 (Epilepsia focal y generalizada asociada a quiste hidatídico gigante)*

Paciente de sexo femenino, de 16 años de edad, nacida en Lima HC. N° 941089 (H. Dos de Mayo), con residencia en el distrito de El Agustino (Cerro San Pedro) 3° de primaria, diestra, desde hacía tres años quejándose de ocasional dolor de cabeza interfronto-parietal, de tipo pulsátil, que inicialmente calmaba con analgésicos comunes. Concomitantemente por esa fecha presentó un ataque que se caracterizó por desviación cefálica hacia la izquierda y en sacudidas laterales, flexión de los miembros superiores, manos en forma de puño y sacudidas clónicas en flexión-extensión a nivel del codo, duró unos minutos, sin perder el conocimiento.

Al mes de este episodio tuvo crisis convulsivas generalizadas, con caída y pérdida del conocimiento, iniciándose siempre con los movimientos de la cabeza mencionados; a veces se percataba del trastorno inicial, llamaba a su madre y se aterrorizaba tanto que no podía seguir durmiendo. Tanto la cefalea como las crisis convulsivas aumentaron en frecuencia, te-

niendo uno o dos ataques cada mes. El dolor de cabeza precedía en la mayoría de las veces a las crisis. Después del ataque notaba incremento de la cefalea global y confusión mental. Dos meses antes de su ingreso la cefalea era persistente y de presentación matutina, sin variar en localización y carácter. En ningún momento presentó náuseas, ni vómitos. Desde el comienzo de los ataques, notó olvidos ocasionales que fueron acentuándose en el curso de la enfermedad, llegando a no poder realizar tareas simples encomendadas por la madre, ocurriendo este trastorno diariamente; por otro lado se tornó irritable y desobediente. Un mes antes de su ingreso arrastraba la pierna izquierda y notaba debilidad en la mano ipsilateral. Ante la persistencia e intensidad de la cefalea, la recurrencia de los ataques y el déficit motor se decidió hospitalizarla.

Nacida de parto podálico, era la 12ª de 16 hermanos. Tuvo retardo para caminar (dos años y medio). Desde pequeña ha gustado jugar con gatos y perros, mostrándose muy cariñosa con los cachorros, besándolos en el hocico. Inició escolaridad a los 7 años. Ha repetido primer grado (2 veces) y tercer grado (2 veces). Finalmente debió estudiar en colegio especial por bajo rendimiento.

El padre de 56 años, estaba en tratamiento por TBC pulmonar. La abuela por la línea materna, presentó crisis convulsivas generalizadas a la edad de 50 años, los ataques remitieron espontáneamente, a la fecha del ingreso vivía y tenía 85 años de edad. No habían datos de epilepsia ni de retardo mental en los hermanos.

La paciente no era muy confiable al proporcionar sus datos, colaboraba pero carecía de precisión en sus respuestas, lúcida, desorientada en el tiempo y en el espacio, no podía retener 5 dígitos; tranquila, no comprendía las órdenes ni las seguía, confundía el lado derecho con el izquierdo. Presentaba borramiento bilateral del disco óptico. Hipacusia derecha. Hemiparesia izquierda que afectaba la cara, el miembro superior e inferior izquierdos. Los reflejos tendinosos eran muy vivos y policinéticos bilateralmente. Reflejos cutáneo-abdominales ausentes. Moderada espasticidad en el miembro superior izquierdo. Definido reflejo de prehensión en la mano izquierda. Las pruebas cerebelosas eran lentas e imprecisas en los miembros izquierdos. Existía tendencia al reflejo cutáneo plantar en extensión pero no se obtuvieron francos signos de Babinsky. No había rigidez de nuca. Al extender los miembros se observaba hiperpronación de la muñeca e hiperextensión de los dedos, a predominio izquierdo. Sensibilidad discriminativa defectuosa en la mano y en el pie izquierdo. Estuvo estacionaria los tres primeros días antes de su hospitalización. La punción lumbar reveló LCR claro, transparente, a una presión mayor de 300 mmH<sub>2</sub>O, regulándose el goteo con la llave de 3 vías. Se indicó a la paciente que permaneciera durante el día en decúbito ventral, en reposo absoluto. Sin embargo, se levantó y fue al baño. Posteriormente se quejó de intenso dolor de cabeza, de carácter global, además de mostrarse muy irritable. Se procedió a administrar manitol 200cc. en bolo c/4 hrs. y dexametasona 8 mgr. cada 6 horas. Por la noche y al día siguiente en la mañana presentó náuseas y vómitos. Cinco días después se encontraba lúcida, afectuosa, desorientada y con trastornos de memoria, pupilas 2.5mm isocóricas fotoreactivas, papiledema sin hemorragias paripapilares ni en la retina, moderada rigidez de nuca, la flexión aguda del cuello producía flexión concomitante de las piernas, hemiparesia facio-braquio-cervical izquierda. Hipoestesia en cara, brazo y pierna izquierda, así como trastornos de la sensibilidad discriminativa en la mano (astereognosis y agrafestesia). Reflejos vivos en el hemicuerpo comprometido así como el reflejo patelar derecho, con respuestas plantares flexoras indiferentes.

Intervenida de urgencia se extirpó un quiste hidatídico, que medía 130 mms. de diámetro y estaba localizado en la región fronto-parietal derecha.

La cisticercosis del sistema nervioso puede presentarse adoptando nueve formas clínicas, a saber: 1) asintomática, 2) pseudolocalizada, 3) epilepsia ge-

neralizada, 4) epilepsia focal, 5) síndromes focales no epilépticos, 6) síndromes psíquicos, 7) meningitis basal, 8) ventricular (Síndrome de Bruns, asintomática, síndrome diencefálico-bulbar) y 9) espinal (meninges o intramedular). Un ejemplo examinado recientemente es el que sigue.

*Caso N° 5 (Cisticercosis quística con epilepsia y hemiparesia)*

Varón de 42 años de edad, H.C. N° 936409 (Hospital Dos de Mayo), mestizo, agricultor, natural de Huamachuco, procedente de Cajabamba, ingresó por crisis convulsiva. Desde dos años atrás presentó accesos tónico-clónicos generalizados, sin aura pero al recobrar el conocimiento tenía adormecimiento y dificultad para mover el brazo izquierdo. Después de 15 a 20 minutos los trastornos sensitivo-motores desaparecían por completo. Las crisis recidivaron después de ocho meses y desde entonces ocurrían una vez al mes, siempre seguidas de hemiparesia y hemianestesia del miembro superior izquierdo. Un mes antes de ingresar presentó movimientos bruscos, espasmódicos de la hemicara y miembros izquierdos, que duraban 1-5 minutos y que repetían cada cinco minutos, durante varias horas seguidas. Seis meses antes del ingreso notó además cefalea fronto occipital, episódica, que calmaba o desaparecía espontáneamente. Además los familiares lo notaron irritable y olvidadizo. Ha estado medicándose con fenitoina y carbamazepina, pero las crisis no han mejorado. No existía historia familiar de epilepsia. Al examen se observaron numerosas crisis de movimientos clónicos del lado izquierdo del cuerpo. El enfermo estaba confuso, lento, parcialmente desorientado. No podía retener los nombres de cuatro objetos ni hacer cálculos mentales simples. Nistagmo horizontal a la derecha. Debilidad muscular en los miembros izquierdos, más acentuada en el brazo. Hiperreflexia tendinosa izquierda tanto en los miembros superiores como en los inferiores. Hipoestesia, hipoparestesia, hipoalgesia e hipobarognosia izquierdas. Prueba talón rodilla izquierda lenta, con marcada descomposición de movimientos.

La tomografía axial computarizada reveló la existencia de numerosas imágenes quísticas, algunas calcificadas, en ambos hemisferios cerebrales. El líquido cefaloraquídeo, las radiografías de los miembros y las pruebas serológicas dieron resultados negativos. Sin embargo, se diagnosticó cisticercosis por la procedencia, hábitos de vida, forma clínica e imágenes tomográficas del paciente.

*Caso N° 6 (Frecuentes accesos generalizados y status epilepticus producidos por fumar pasta de coca)*

Enfermo de 27 años de edad, H.C. N° 130749, (Hospital Dos de Mayo) natural y procedente de Lima, desocupado, ingresó al hospital por repetidos e incontrolables ataques epilépticos generalizados. El acceso comenzaba con cefalea frontal de gran intensidad, en forma de repetidas hincadas, seguida de pérdida de conocimiento, convulsiones tónico-clónicas bilaterales, con sialorrea y mordedura de lengua. Estas crisis duraban dos o tres minutos y repetían muchas veces durante el día. Días antes de presentarse éstas manifestaciones comiciales el paciente había estado bebiendo alcohol y fumando pasta de coca. Ha llegado a tener hasta 30 ataques diarios. Durante el examen en el Servicio de Emergencia tuvo seis ataques generalizados. Finalmente quedó inconsciente entre ataque y ataque. Sin embargo no se comprobaron signos de enfermedad orgánica del sistema nervioso ni de otros aparatos. En los días subsiguientes siguió padeciendo de frecuentes convulsiones a pesar de recibir medicación intravenosa (diazepam, fenitoina y fenobarbital).

El consumo de pasta comenzó a las 21 años de edad, en épocas anteriores inhalaba éter y fumaba marihuana. Rápidamente tornose dependiente a la pasta, llegando a consumir en ocasiones hasta 50 gramos en una sesión. Ha sufrido prisión durante ocho meses por robar un radio para comprar pasta. Paulatinamente se ha producido notable deterioro social, familiar, laboral y personal. Los ataques empezaron poco tiempo después de comenzar a fumar pasta.

Los diversos exámenes de laboratorio, incluyendo el líquido cerebroespinal, las radiografías de cráneo y pulmones, repetidos electroencefalogramas y la angiografía de ambas carótidas y la neumocéfalocefalografía no revelaron anormalidades.

Sin embargo, el enfermo estaba tan debilitado que sólo podía movilizarse en silla de ruedas. Las crisis epilépticas seguían presentándose, con una frecuencia de tres a cinco por semana, cayendo varias veces de la cama y en una oportunidad se produjo una herida contusa de 4 cms. en el labio superior.

Finalmente se logró controlar los accesos durante las últimas cuatro semanas de hospitalización con una combinación de diazepam, fenobarbital, fenitoina y primidona.

PORTER y colaboradores (37) medicaron pacientes con epilepsia intratable usando carbamazepina para la crisis parciales complejas y ethosuximida o valproato, o ambas, para las ausencias. En el seguimiento, el 70% habían sido controlados empleando registros EEG video telemétricos, alivio de la toxicidad medicamentosa, determinación de un régimen individual para cada paciente y frecuentes determinaciones plasmáticas de los niveles de drogas. Recalaron que no es suficiente el control de los ataques. Debe prestarse suficiente atención a la continuación educativa, la rehabilitación vocacional y la satisfacción recreacional.

Uno de los riesgos de la epilepsia intratable es la muerte súbita de los pacientes. El 4% de los fallecimientos de los enfermos comiciales son el resultado directo de un acceso convulsivo sin ninguna otra explicación. En un grupo de 37 muertes por epilepsia (38) ninguno falleció en el hospital y probablemente ninguno murió en status. Ninguno de éstos pacientes tenía niveles terapéuticos de drogas anticonvulsivantes en la sangre. El examen necrópsico no hallazgos significativos en los órganos ni en el sistema nervioso. Probablemente estos decesos ocurrieron en pacientes que habían abandonado el tratamiento.

Un ejemplo observado recientemente sigue a continuación.

#### *Caso Nº 7 (Muerte durante el sueño de una paciente epiléptica)*

Esta enferma fue vista a los 24 años de edad por accesos primero generalizados tónico-clónicos y después automatismos y disturbios psicológicos. Los ataques de gran mal comenzaron a los 18 años de edad, generalmente nocturnos, con mordedura de lengua y enuresis, más frecuentes en la etapa pre-menstrual. Paulatinamente el carácter fue cambiando, tornándose violenta, agresiva e irritable. Fue sometida a exploración ecográfica y angiográfica, con resultados negativos. A los 11 años de edad padeció un trauma craneal, sin pérdida de conocimiento, pero durmió una hora. A los 12 años comenzó a tener miedo de dormir sola, creía alguien la perseguía, notaba que se le erizaban los pelos, escuchaba una música rara y sentía como si alguien entrara en su cama. No existía historia familiar de epilepsia. A los 16 años se le practicó una ooforectomía parcial por quiste folicular del ovario izquierdo. Un mes después relató la madre que la paciente fue a dormir a casa de un familiar. A las 4 de la mañana la encontraron en la cocina. Estaba dura, tensa, con expresión de horror, se quejaba

y se movía por toda la habitación. Momentos antes se le escuchó gritar. Estuvo así durante algunos minutos. Fue llevada a su habitación. Tenía erosiones en la pierna derecha. A las nueve de la mañana volvió en sí, no recordaba nada de lo sucedido. Fue a su casa y durmió todo el día.

El examen físico era normal. El EEG reveló ondas de 4-7 Hz, difusas, de hasta 60mV, mal conformadas, predominantes en el hemisferio izquierdo y con foco en la región fronto-temporal de ese lado. La neumoencefalografía no reveló anomalías. Fue tratada con fenitoina (300-400 mgs. diarios) y carbamazepina (600 mgs. diarios). La enferma muchas veces discontinuaba la medicación y los accesos generalizados y parciales complejos recidivaban. Otras veces tenía accesos menores con parestesias bilaterales (carne de gallina), hiperacusia, ansiedad marcada y movimientos mioclónicos bilaterales. Sufrió asimismo de depresión que duraban dos días y ocurrían varias veces al mes. Cefalea post ictal.

A los 26 años viajó a Estados Unidos a casa de unas primas. Seis meses después llamaron los familiares informando que la habían encontrado muerta en su dormitorio. Mientras estuvo allí no tomaba la medicación prescrita (carbamazepina). Falleció mientras dormía después de almorzar. Se practicó una autopsia completa, que incluyó examen del cerebro. El certificado del médico forense indicó, como causa de muerte, hipoxia cerebral debida a epilepsia idiopática.

Tal vez los ataques apnéicos repetidos pueden explicar algunas muertes en epilépticos adultos. Hughlings JACKSON observó que la asfixia era una de las características de los accesos uncinados y WALLS (39) ha descrito un paciente con repetidos episodios de paro respiratorio. Las arritmias cardíacas pueden también producir la muerte después de un acceso epiléptico generalizado tónico-clónico, como ocurrió con una paciente de DASHIEFF (40) la cual sufrió un ataque con signos de arritmia cardíaca. La resucitación inmediata cardiopulmonar fue ineficaz y la autopsia no reveló causa muerte.

#### *Otras drogas y procedimientos usados en la epilepsia intratable del adulto*

FASIO (41) demostró que el clonazepam era activo en todos los tipos de ataques especialmente mioclónicos, en las ausencias y en las epilepsias parciales complejas. Estos hallazgos fueron confirmados un año después por MIKKELSEN (42) recomendándolo para las ausencias simples rebeldes a los agentes anticonvulsivos convencionales. NANDA (43) también lo encontró altamente eficaz para la epilepsia generalizada con accesos mioclónicos pero posteriormente se comprobó que todos los benzodiazepínicos tienen un efecto transitorio y por tanto sólo tienen eficacia durante un tiempo relativamente corto. Es por eso que FEELY y GIBSON (44) recomiendan el clobazam administrado intermitentemente en la epilepsia catamenial. El lorazepam puede reducir significativamente los accesos focales y parciales complejos, asociado a un régimen anticonvulsivante (valproato, carbamazepina o fenitoina), ya sea que el stress sea o no un factor desencadenante (45).

Se ha empleado la estimulación cerebelosa crónica en condiciones ciegas, durante seis meses, en epilépticos intratables graves. WRIGHT y colaboradores (46) han observado que el método es ineficaz.

Las epilepsias ficticias se controlan pobremente con la medicación pero las crisis psicogénicas de epilépticos parciales complejos responden bien a los métodos psicoterapéuticos (47). En otra serie (48), alrededor del 70% de pacientes cuyas crisis eran precipitadas por factores psicológicos mejoraron significativamente con la intervención psicoterapéutica.

Recientemente DE MARCO y ZAGNONI (49) han encontrado que el alopurinol, agregado a un régimen anticonvulsivante con dos o tres drogas en niveles terapéuticos reducía la frecuencia de ataques en un grupo de 41 pacientes epilépticos no hiperuricémicos. La zonisamida ha resultado útil, segura y eficaz para los accesos refractarios tónico-clónicos (50) y para los ataques mioclónicos intratables (51).

### *Manejo de la epilepsia intratable en el niño*

En la introducción he mencionado la importancia del diagnóstico y del manejo inicial del niño epiléptico. El síndrome de Lennox-Gastaut caracterizado por actividad de ondas lentas, deterioro intelectual progresivo, accesos motores menores, generalmente mioclónicos, es el cuadro clínico más rebelde al tratamiento anticonvulsivante (52). En cambio las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden controlarse con fenitoina en el 89% de los casos (53). Al comentar el trabajo de DELGADO-ESCUETA (20) he mencionado los principales métodos terapéuticos en la epilepsia infantil.

Recapitulando lo expresado anteriormente es preciso establecer un diagnóstico integral en el niño epiléptico, determinando no solo el tipo de ataques, sino los factores genéticos, obstétricos, tóxicos, sociales, intelectuales, educativos y ambientales; todos ellos pueden contribuir a establecer un cuadro clínico específico.

Son indicaciones quirúrgicas los tipos de accesos que no responden al medicamento apropiado y a las dosis óptimas. Algunos casos de epilepsia intratable pueden mejorar sustancialmente con dieta ketogénica usando triglicéridos de cadena mediana (54). Ciertas raras formas de epilepsias infantiles son absolutamente resistentes a los anticonvulsivantes y fácilmente curables con piridoxina (55). Cuando menos el 40% de los niños con espasmos infantiles pueden ser controlados con ácido valproico. Este compuesto es más seguro que la corticotropina. Se ha comprobado que el ACTH puede ocasionar grave hipotensión arterial, neumonía fatal con pneumocystis carinii y muerte súbita (56). BACHMAN no recomienda administrar simultáneamente corticotropina y valproato. La dosis de corticotropina debe ser primero 20 unidades por vía intramuscular dos veces diarias y después 40 u. dos veces al día. La dosis de valproato es 15-20 mg/kg/día hasta un máximo de 60 mg/kg/día.

La cirugía está indicada en la hemiatrofia cerebral, en todas las lesiones expansivas del encéfalo y en los focos temporales anteriores no dominantes. Otras

lesiones requieren cuidadosamente evaluación, selección y programa terapéutico post-operatorio.

Los resultados iniciales de FALCONER (5, 6) y colaboradores han sido ampliamente confirmados por neurocirujanos y clínicos de varios continentes (36, 57). Se obtienen remisiones en aproximadamente el 75% de los pacientes. En general no debe esperarse hasta producido el deterioro intelectual, el niño debe ser operado precozmente.

GOODMAN y otros (58) operaron cinco pacientes con hemiplejía congénita y epilepsia intratable mediante comisurotomía inter-hemisférica. Después de 2-12 años la respuesta fue excelente en 4 enfermos. No hubo complicaciones tardías, como por ejemplo el desplazamiento del tronco encefálico que puede ocurrir después de la hemisferectomía (59). La comisurotomía sería por tanto superior a la hemisferectomía como método terapéutico para la hemiplejía congénita con epilepsia.

En conclusión, puedo decir que los métodos diagnósticos y terapéuticos usados en los últimos diez años han permitido reducir considerablemente el número de pacientes epilépticos considerados anteriormente como intratables. No obstante si el médico, el paciente y la familia no cumplen adecuadamente cada uno con el rol que les corresponde, la prevalencia de éstas formas de epilepsia seguirá constituyendo proporción considerable y dará lugar a serios problemas sociales, psicológicos y neurológicos.

#### R E S U M E

Certaines formes d'épilepsie infantile sont rebelles au traitement. A ce propos l'on présente trois observations de syndrome de West, d'épilepsie myoclonique progressive et de syndrome de Lennox-Gastaut. Au Pérou les épilepsies intraitables plus fréquentes chez l'adulte sont causées par de lésions temporales ou par des affections toniques, parasitaires ou infectionnelles de l'encéphale. A ce propos on rapporte trois cas d'épilepsie dus à l'hydatidose, cystecercose et intoxication cocaïnique. La mort peut survenir chez ces patients comme le démontre le cas d'une jeune femme qui souffrait de crises de grand mal et de crises partielles complexes. On signale techniques préventives recommandées actuellement pour éviter ces complications du Morbus Sacer.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Einige Formen der Epilepsie in der Kindzeit werden kaum von der Behandlung positiv beeinflusst. Klinische Beobachtungen von verschiedenen Formen dieser Art von Epilepsie werden dargestellt, wobei der Verfasser auch über die Präventionmassnahmen spricht.

## REFERENCIAS

1. SHORVON, S.D. (1984): "The temporal aspects of prognosis in epilepsy", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 47: 1157-1165.—
2. ELWES, R.D.C.; JOHNSON, A.L.; SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. (1984): "The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy", *N. Eng. J. Med.*, 311: 944-947.—
3. HUGHES, J.R. (1985): "Long-term clinical and EEG changes in patients with epilepsy", *Arch. Neurol.* 42: 213-223.—
4. NÖEL, P.; CORNIL, A.; CHAILLY, P.; FLAMENT-DURAND, J. (1977): "Mesial temporal hemorrhage, consequence of status epilepticus", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 40: 932-935.—
5. FALCONER, M. (1974): "Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as common cause of epilepsy: etiology, treatment and prevention", *Lancet*, 2: 767-770.—
6. FALCONER, M. (1972): "Place of surgery for temporal lobe epilepsy during childhood", *Brit. M. J.*, 2: 631-635.—
7. EDITORIAL (1985): "Prognosis in childhood epilepsy", *Lancet*, 1: 963-964.—
8. BERKOVIC, S.F.; ADERMAN, F.; CARPENTER, S.; WOLFE, L.S. (1986): "Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and prognosis", *N. Eng. J. Med.*, 315: 296-305.—
9. ALVING, J. (1978): "Classification of the epilepsies: Investigation of 1508 consecutive adult patients", *Acta Neurol. Scand.*, 58: 205-212.—
10. KARKOWSKI, K. (1981): "Changes in the nomenclature of epilepsy: beneficial or harmful?", *Nervenarzt*, 52: 17-19.—
11. McAULIFFE, J.J.; SHERWIN, A.L.; LEPPIK, I.E.; FAYLE, S.A.; PIPPENGER, C.E. (1977): "Salivary levels of anticonvulsants: practical approach to drug monitoring", *Neurol.* 27: 409-413.—
12. ROWAN, A.J.; PIPPENGER, C.E.; MCGREGOR, P.A.; FRENCH, J.H. (1975): "Seizure activity and anticonvulsant drug concentration: 24 hour sleepwaking studies", *Arch. Neurol.*, 32: 281-288.—
13. BOGDANOFF, B.M.; STAFFORD, C.R.; GREEN, L.; GONZALES, C.F. (1975): "Computerized transaxial tomography in evaluation of patients with focal epilepsy", *Neurol.*, 25: 1013-1017.—
14. GASTAUT, H.; GASTAUT, H.R.; RAYBAUD, C.; FARMARIER, P.; MICHOTRY, P.; MICHEL, B. (1976): "Study of epilepsy by computerized axial tomography of the encephalon", *Nouv. Presse Med.*, 5: 481-486.—
15. YOUNG, A.C. (1982): "Is routine computerized axial tomography in epilepsy worthwhile?", *Lancet*, 2: 1446-1447.—
16. SOTELO, J.; ESCOBEDO, F.; RODRIGUEZ, J.; TORRES, B.; RUBIO, F. (1984): "Therapy of brain cysticercosis with praziquantel", *N. Eng. J. Med.*, 310: 1001-1007.—
17. SPERLING, M.R.; WILSON, G.; ENGEL, J.; BABB, T.L.; PHELPS, M.; BRADLEY, W. (1986): "Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: correlative studies", *Ann. Neurol.* 20: 57-62—
18. CHADWICK, D.; TURNBULL, D.M. (1985): "The comparative efficacy of antiepileptic drugs for partial and tonic-clonic seizure", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28: 1073-1079.—
19. CALLAGHAN, N.; O'NEILL, B.O.; KENNY, R.A.; CROWLEY, M.; GOGGIN, T. (1985): "A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 48: 639-644.—
20. DELGADO, A.; TREIMAN, D.M.; WALSH, G.O. (1983): "The treatable epilepsies", *N. Eng. J. Med.*, 308: 1508-1514, 1576-1584.—
21. BURGEONIS, B.F.D.; BEAUMANOIR, A.; BLAJEV, B. (1986): "Monotherapy with sodium valproate in primary generalized epilepsy: a multicenter study", *Neurol. Suppl.* 1, 324.—
22. JERI, F.R. (1985): "Terapéutica de las crisis parciales complejas", *Rev. Sanid. Fuerzas Polic.*, 46: 92-102.—
23. STONE, S.; LANCE, L.S. (1986): "Syncope and sudden unexpected death attributed to carbamazepine in a 20 year old epileptic", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 49: 1460-1461.—
24. CARRANCO, E.; KAREUS, C.S.; PEAK, V.; ALRAJEH, S. (1985): "Carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy", *Arch. Neurol.*, 42: 187-188.—
25. TROUPIN, A.; MORETTI, L.; HALPERN, L.; DODRILL, C.; WILKUS, R.; FRIEL, P.; FEIGL, P. (1977): "Carbamazepine; double blind comparison with phenytoin", *Neurol.*, 27: 511-519.—
26. SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. (1977): "Unnece-

- ssary polypharmacy for epilepsy", *Brit. Med. J.* 1: 1635-1637.— 27. SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. (1979): "Reduction in polypharmacy for epilepsy", *Brit. Med. J.*, 2: 1023-1025.— 28. ALBRIGHT, P.; BRUNI, J. (1985): "Reduction of polypharmacy in epileptic patients", *Arch. Neurol.*, 42: 797-799.— 29. FINEHMAN, R.W.; SCHOTTELIUS, D.D. (1979): "Decreased phenytoin levels in anti-neoplastic therapy", *Ther. Drug Monitoring*, 1: 277-283.— 30. BRUNI, J.; WILMORE, L.J. (1979): "Epilepsy and pregnancy", *Canad. J. Neurol. Sci.*, 6: 345-349.— 31. BRUNI, J.; WILDER, B.J.; PERCHALSKY, R.J.; HAMMOND, E.J.; VILLARREAL, H.J. (1980): "Valproic acid and plasma levels of phenobarbital", *Neurol.*, 30: 94-97.— 32. FREIL, P.B.; LEAL, K.W.; WILENSKY, A.J. (1979): "Valproic acid-phenytoin interaction", *Ther. Drug Monitoring*, 1: 243-248.— 33. REYNOLDS, E.H.; ELWES, R.D.; SHORVON, S.D. (1983): "Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy", *Lancet*, 2: 952-954.— 34. SCHMIDT, D. (1982): "Two antiepileptic drugs for intractable epilepsy with complex partial seizures", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 45: 1119-1124.— 35. GLASER, G. (1980): "Treatment of intractable temporal lobe limbic epilepsy (complex partial seizures) by temporal lobectomy", *Ann. Neurol.*, 8: 455-459.— 36. JABBERI, B.; HUOT, A.D.; DI CHIRO, G.; MARTINS, A.N.; YOUNGBLOOD, L.D.; HARPER, M.G. (1980): "Surgically correctable lesions solely detected by CT scan in adult onset chronic epilepsy", *Ann. Neurol.*, 7: 344-347.— 37. PORTER, R.J.; PENRY, J.K.; LACY, J.R. (1977): "Diagnostic and therapeutic reevaluation of patients with intractable epilepsy", *Neurol.*, 27: 1006-1011.— 38. TERENCE, D.F.; WISTOZKEY, H.W.; PERPER, J.A. (1975): "Unexpected death in epileptic patients", *Neurol.* 25: 594-598.— 39. WALLS, T.J.; NEWMAN, P.K.; CUMMING, V.J.K. (1975): "Recurrent apneic attacks as manifestation of epilepsy", *Postgrad. Med.*, 57: 575-598.— 40. DASHIEFF, R.M.; DICKINSON, L.J. (1986): "Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure", *Arch. Neurol.*, 43: 194-196.— 41. FAZIO, C.; MANFREDI, M.; PICINELL, A. (1975): "Treatment of epileptic seizures with clonazepam: reappraisal", *Arch. Neurol.*, 32: 304-307.— 42. MIKKELSON, B.; BIRKET, E.; BRANDT, S. (1976): "Clonazepam in treatment of epilepsy: controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus and atonic seizures", *Arch. Neurol.*, 33: 322-325.— 43. NANDA, R.H.; JOHNSON, R.H.; KEOGH, H.J.; LAMIE, D.C.; MELVILLE, I.D. (1977): "Treatment of epilepsy with clonazepam and its effects on other anticonvulsivants", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 40: 538-543.— 44. FEELY, M.; GIBSON, J. (1984): "Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 47: 1279-1282.— 45. MOFFET, A.; SCOTT, D.F. (1984): "Stress and epilepsy: the value of benzodiazepine-lorazepam", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 47: 165-167.— 46. WRIGHT, G.D.S.; LELLAN, D.L.; BRICE, J.G. (1984): "A double blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 47: 769-774.— 47. DESAI, B.T.; PORTER, R.J.; PENRY, J.K. (1982): "Psychogenic seizures: study of 42 attacks with intensive monitoring", *Arch. Neurol.*, 39: 202-209.— 48. WILLIAMS, D.T.; GOLD, A.P.; SHROUT, P.; SHAFFER, D.; ADAMS, D. (1979): "The impact of psychiatric intervention on patients with uncontrolled seizures", *J. Nerv. Ment. Dis.*, 167: 626-631.— 49. DE MARCO, P.; ZAGNONI, P. (1986): "Allopurinol and severe epilepsy", *Neurol.*, 36: 1538-1539.— 50. BROWNE, T.R.; FROMM, G.H.; HOWARD, G.F. (1986): "Multicenter double blind study of efficacy and safety of zonisamide (CI-912) in the treatment of medically refractory tonic-clonic seizures", *Neurol. Suppl* 1: 325.— 51. LEPIK, E.I.; GUMMIT, R.J.; JACOBS, M.P.; HENRY, T. (1986): "Intractable myoclonic seizures treated with zonisamide", *Neurol. Suppl* 1: 326.— 52. MARKAND, O.N. (1977): "Slow spike wave activity in EEG and associated clinical features often called Lennox-Gastaut syndrome", *Neurol.*, 27: 746-757.— 53. BOROFSKY, L.G.; LOUIS, S.; KUTT, H.; ROGINSKY, M. (1972): "Diphenydantoin: efficacy, toxic

- city and drug serum level relationships in children", *J. Pediat.*, 81: 95-102.— 54. TRAUNER, D.A. (1985): "Medium chain triglyceride diet in intractable seizure disorders", *Neurology*, 35: 227-238.— 55. GOUTIERES, F.; AICARDI, J. (1985): "Atypical presentation of pyridoxine dependent seizures: A treatable cause of intractable epilepsy in infants", *Ann. Neurol.*, 17: 117-120.— 56. BACHMAN, D. (1982): "Use of valproic acid in treatment of infantile spasms", *Arch. Neurol.*, 39: 49-52.— 57. LINDSAY, J.; OUNSTED, C.; RICHARDS, P. (1984): "Long term outcome in children with temporal lobe seizures Develop Med Child", *Neurol.*, 26: 25-32.— 58. GOODMAN, R.N.; WILLIAMSON, P.D.; REEVES, A.G.; SPENCER, S.S.; SPENCER, D.D. (1985): "Interhemispheric commissurotomy for congenital hemiplegies with intractable epilepsy", *Neurol.*, 35: 1351-1354.— 59. CABIESES, F.; JERI, F.R.; LANDA, R. (1957): "Fatal brain shift following hemispherectomy", *J. Neurosurg.*, 14: 74-91.